

EINE RANDOMISIERTE
MAGENSEKRETIONSSTUDIE MIT
SYNTHETISCHEM SEKRETIN
BEIM MENSCHEN

Alfons Schwanner

1982

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

EINE RANDOMISIERTE MAGEN-
SEKRETIONSSTUDIE MIT SYNTHETISCHEM
SEKRETIN BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Alfons Schwanner

aus
Taufkirchen/Vils

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. W. Londong
Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 03.08.1982

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090



INHALTSVERZEICHNIS

1.0.0.0.	EINLEITUNG	1
1.1.0.0.	Allgemeines zur Ulkustherapie	1
1.1.1.0.	Behandlung des peptischen Ulkus durch Säureneutralisation mit Antazida	1
1.1.2.0.	Ulkustherapie durch Säuresuppression	2
1.1.2.1.	Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten	2
1.1.2.2.	Säuresuppression durch Muskarinrezeptor- Antagonisten	3
1.1.3.0.	Therapie der Ulkuskrankheit durch Zytoto- protektion	4
1.2.0.0.	Problematik des Stressulkus	5
1.2.1.0.	Prophylaxe des Stressulkus durch Cimetidin und Pirenzepin	5
1.2.2.0.	Therapie der Blutung beim Stressulkus mit natürlichem und synthetischem Sekretin	7
1.3.0.0.	Charakterisierung von Sekretin	7
2.0.0.0.	PROBLEMSTELLUNG	9
3.0.0.0.	PROBANDEN UND METHODEN	12
3.1.0.0.	Verwendete Substanzen und Probanden	12
3.1.1.0.	Sekretin zur Infusion	12
3.1.2.0.	Herstellung und Anwendung von Depot- sekretin	13
3.1.3.0.	Herstellen der Magensonde	13
3.1.4.0.	Herstellung der Bacto-Pepton-Lösung	13
3.1.5.0.	Probanden	14
3.1.6.0.	Vorgehen	14
3.2.0.0.	Versuchsablauf	15
3.2.1.0.	Eichen des pH-Meters	15
3.2.2.0.	Testverlauf	15
3.2.3.0.	Langzeittest	17

3.3.0.0.	Methoden	20
3.3.1.0.	Intragastrale Titration	20
3.3.2.0.	Radioimmunologische Serumgastrinbestimmung	21
3.3.3.0.	Radioimmunologische Trypsinbestimmung im Serum	23
3.3.4.0.	Messung der Serumlipase	23
3.3.5.0.	Biuretmethode zur Bestimmung der Peptonkonzentration	23
3.3.6.0.	Serumnatrium- und Kaliumbestimmung	24
3.3.7.0.	Bikarbonatbestimmung	24
3.3.8.0.	Bestimmung der Serumeiweißkonzentration	25
3.3.9.0.	Statistische Auswertung	25
4.0.0.0.	ERGEBNISSE	26
4.1.0.0.	Magensäuresekretion und Gastrinverhalten	26
4.1.1.0.	Säuresekretion	26
4.1.2.0.	Gesamtsäureverhalten	34
4.1.3.0.	Serumgastrinverhalten	36
4.2.0.0.	Nachbeobachtung nach Abschalten der Sekretininfusion	43
4.2.1.0.	Säureverhalten	43
4.2.2.0.	Serumgastrinverhalten	45
4.3.0.0.	Blutdruck- und Pulsverhalten	48
4.3.1.0.	Blutdruckverhalten	48
4.3.2.0.	Kontrolle der Herzfrequenz	51
4.4.0.0.	Kaliumkonzentration im Serum	54
4.5.0.0.	Natriumkonzentration im Serum	56
4.6.0.0.	Serumlipaseverhalten	58
4.7.0.0.	Serumtrypsinverhalten	62
4.8.0.0.	Bikarbonatverhalten im Serum	65
4.9.0.0.	Gesamteiweiß im Serum	65

4.10.0.0.	Verhalten der Proteinkonzentration und des Peptonvolumens	69
4.10.1.0.	Proteinkonzentration	69
4.10.2.0.	Volumen der Peptonlösung	70
4.10.2.1.	Zugabe an Peptonvolumen	70
4.10.2.2.	Restpeptonvolumina	75
4.10.2.3.	Verbrauch an Bacto-Pepton-Lösung	75
4.11.0.0.	Subjektive Nebenwirkungen	75
4.11.1.0.	Diuresesteigerung	75
4.11.2.0.	Stuhlverhalten	76
4.11.3.0.	Weitere Nebenwirkungen	76
4.11.4.0.	Lokale Nebenwirkungen von Depotsekretin	78
4.12.0.0.	Ergebnisse bei einem Einzeltest mit 5 KE/kg KG/h i.v. synthetischem Sekretin	78
4.13.0.0.	Gallebeimengung im Magensaft	79
4.14.0.0.	Blutzucker- und Insulinkonzentration	80
5. 0.0.0.	DISKUSSION	81
6. 0.0.0.	ZUSAMMENFASSUNG	91

1.0.0.0. EINLEITUNG

1.1.0.0. Allgemeines zur Ulkustherapie

1.1.1.0. Behandlung des peptischen Ulkus durch Säure- neutralisation mit Antazida

Eines der Prinzipien der Ulkustherapie beruht auf der Neutralisation der Magensäure. Die Wirkung der Antazida beruht auf ihrer Fähigkeit, die sezernierte Magensäure zu neutralisieren und damit den pH-Wert im Magen anzuheben. Unter in vitro-Bedingungen neutralisiert 1 ml einer Antazidasuspension je nach Zusammensetzung etwa 2 mMol HCl (26). Die Wirkung von Antazida ist am besten, wenn sie jeweils eine und drei Stunden nach der Mahlzeit eingenommen werden (27). Heute werden im allgemeinen Gele empfohlen, da sie in vitro eine im Vergleich zu Tabletten höhere Neutralisationskapazität aufweisen (106).

Peterson et al. (89) führten 1977 eine kontrollierte Studie zur Wirkung von Antazida durch, bei der 36 ambulant behandelte Patienten mit Ulcera duodeni täglich 1008 mval eines Magnesium-Aluminium-Antazidums erhielten. In 78 % der Fälle heilten die Ulcera innerhalb von vier Wochen ab, während es unter Placebo nur bei 45 % der Patienten zu einer Abheilung kam. Der statistische Vergleich erbrachte einen signifikanten Unterschied. Als Nebenwirkungen wurden unter Antazidagabe in 66 % der Fälle Diarrhöen beobachtet. Eine weitere Studie an 30 stationär behandelten Patienten mit Ulcera duodeni (60) erbrachte bereits bei Tagesdosen von 562 mval eines Magnesium-Aluminium-Antazidums in 93 % der Ulcera nach drei Wochen eine Abheilung. In der Placebogruppe betrug die Abheilungsrate nur 40 % und war damit signifikant niedriger. Patienten mit kurzer Ulkusanamnese scheinen besser auf eine Antazidatherapie anzusprechen, als Patienten mit langjähriger Ulkusanamnese (46). Bei der Behandlung der Ulkuskrankheit spielen Nebenwirkungen, Fragen der Kosten und der

"Compliance" eine wichtige Rolle. Die verschiedenen Bestandteile der Antazida (Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat) können zu Diarrhöen, Obstipation, Hypermagnesiämie und zum "Acid rebound" führen. Verwendet man Antazida in den oben angegebenen hohen Dosierungen und der empfohlenen Anwendung von siebenmal täglich (37), so ergeben sich erhebliche Therapiekosten bzw. Probleme einer zeitgerechten und zuverlässigen Medikamenteneinnahme, die die Frage nach alternativen Therapiemöglichkeiten aufwerfen. Es ist wichtig, bei der Antazidatherapie auf Kontraindikationen (wie z.B. Niereninsuffizienz) zu achten.

1.1.2.0. Ulkustherapie durch Säuresuppression

1.1.2.1. Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten

Eine weitere Möglichkeit der konservativen Therapie der Ulkuskrankheit stellen die Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten dar. Die supprimierende Wirkung auf die Magensäuresekretion erklärt man mit Hilfe der Rezeptortheorie der Parietalzelle. Die Histamin- H_2 -Rezeptoren konnten durch Untersuchungen von Black et al. (9) charakterisiert werden. Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten entfalten ihre supprimierende Wirkung auf die Magensäuresekretion durch kompetitive und dosisabhängige Verdrängung des Histamins von diesen Rezeptoren.

Die einzige, zur Zeit klinisch angewendete Substanz ist Cimetidin (Tagamet^R); es hat eine Plasmahalbwertszeit von zwei Stunden (13). In zwei Studien von Pounder et al. (90, 91) wurde die Effizienz dieser Substanz unter möglichst physiologischen Untersuchungsbedingungen über 24 Stunden an Normalpersonen und an Patienten mit Ulcera duodeni getestet. Hierbei konnte unter täglichen Dosen von 0,8 bis 1,6 g Cimetidin eine Hemmung der nahrungsgestützten Säuresekretion um im Mittel 70 % erreicht werden. Bei Untersuchungen über die Schmerzsymptomatik

bei Patienten mit Ulcera duodeni zeigte sich, daß Cimetidin in der Lage ist, Ulkusschmerzen sowohl tagsüber als auch nachts signifikant besser zu verhindern als Placebo (12). In kontrollierten Studien (10,33) wurde bei 95 Patienten mit Ulcera duodeni, die täglich mit 0,8 bis 1,6 g Cimetidin therapiert wurden, innerhalb von sechs Wochen eine Heilungsrate von 85 % erreicht. Bei den 79 mit Placebo behandelten Patienten der Kontrollgruppe kam es in 33 % der Fälle zu einer Heilung (10,33). Aus mehreren Ländern liegen weitere Studien über die Therapie des Ulcus duodeni mit Cimetidin vor, deren Abheilungsraten zwischen 57 % und 90 % in der Cimetidingruppe und 25 % bis 79 % in der Placebogruppe schwanken (39). Cimetidin weist im Gegensatz zu dem früher verwendeten Metiamid keine Knochenmarkstoxizität auf. Vereinzelt wurden unter Cimetidintherapie Müdigkeit, Schwindel und leichte Anstiege der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Kreatinins im Serum beobachtet (44). Eine endgültige Aussage über weitere Nebenwirkungen kann erst nach längerdauernder klinischer Anwendung gemacht werden.

1.1.2.2. Säuresuppression durch Muskarinrezeptor-Antagonisten

Eine weitere Möglichkeit der Säuresuppression bieten Anticholinergika. Die Wirkung des klassischen Anticholinergikums Atropin wird mit einer kompetitiven Verdrängung des Acetylcholins vom muskarinischen Rezeptor (40) und der dadurch bedingten Hemmung der Säuresekretion des Magens erklärt (61). Da aber Atropin auch an anderen cholinerg stimulierten Funktionen, wie Herzfrequenz, Magenmotilität und Harnblasenkontraktion eine starke Wirkung aufweist, ist es klinisch kaum anwendbar. Pirenzepin, eine trizyklische Substanz, ist dagegen in der Lage, die Magensäuresekretion selektiver zu hemmen, ohne einen nennenswerten Einfluß auf andere Organfunktionen auszuüben. In einer Studie konnte Jennewein (50) an Hunden zeigen, daß Piren-

zepin die Magensäuresekretion dosisabhängig vermindert, während andere cholinerg stimulierbare Funktionen, wie Speichelsekretion, Herzfrequenz und Magenentleerung erst in sehr hohen Konzentrationen beeinflußt werden. In einer doppelblinden, randomisierten Studie (30) wurde an 50 Patienten mit Ulcera duodeni Pirenzepin im Vergleich zu Cimetidin und Placebo getestet. Die Dosierungen betrugen hierbei für Pirenzepin 75 mg/d und für Cimetidin 1000 mg/d. Vor Aufnahme in die Studie und nach vier Wochen wurde bei allen Patienten eine obere Panendoskopie durchgeführt. Ein Ulkus wurde als geheilt bezeichnet, wenn endoskopisch eine vollständige Reepithelialisierung gefunden wurde. Es ließ sich keine statistisch signifikant unterschiedliche Heilung unter Cimetidin- oder Pirenzepingabe nachweisen. Im Gegensatz dazu zeigten die von Grassmann et al. (32) behandelten 58 Patienten mit Ulcera duodeni, die 50 mg/d Pirenzepin über vier Wochen erhielten, keine gegenüber Placebo signifikanten Unterschiede in der Heilungsrate; es war allerdings eine gesteigerte Heilungstendenz zu erkennen. Bei einer Steigerung der Dosis auf 150 mg/d Pirenzepin wurde in einer weiteren Doppelblindstudie (84) an 15 Patienten mit Ulcera duodeni eine statistisch signifikante, von Placebo unterschiedliche Heilungsrate festgestellt. Als Nebenwirkungen wurden unter Pirenzepin lediglich Mundtrockenheit und gelegentliches Verschwommensehen angegeben (84). Heute wird angenommen, daß Pirenzepin in einer oralen Dosis von 2 mal 50 mg/d eine Alternative in der Therapie des unkomplizierten Ulkus duodeni darstellt. Die klinische Bedeutung des kürzlich erhobenen Befundes, daß Pirenzepin in Kombination mit Cimetidin die nahrungsstimulierte Säuresekretion praktisch komplett und damit stärker hemmt als beide Einzelsubstanzen (67), wird erst durch klinische Studien belegt werden können.

1.1.3.0. Therapie der Ulkuskrankheit durch Zytoprotektion

Nach neueren Erkenntnissen sind Prostaglandine in der La-

ge, nicht nur die Magensäure zu hemmen, sondern auch durch Stabilisierung schleimhautschützender Faktoren zu wirken. Prostazyklin hemmt in vergleichbaren Dosen, wie Prostaglandin E, die Magensäure- und Pepsinsekretion der Magenschleimhaut; zusätzlich üben Prostaglandine eine zytoprotektive Wirkung aus, ohne zu Sekretionsprozessen in Dünndarm und Dickdarm, und damit zu Diarrhöen zu führen (80). Der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen beruht auf der Stimulation von aktiven Jonentransportvorgängen an der Magenschleimhaut; weiterhin wird eine Steigerung der Mucusbildung, Mucussekretion und Stimulierung der Bikarbonatsekretion der Magenschleimhaut diskutiert (79). Der zytoprotektive Effekt der Prostaglandine wurde in zwei randomisierten Doppelblindstudien an 19 gesunden Probanden und 20 Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis gezeigt (20, 51). Als Parameter diente der durch Azetylsalizylsäure und Indometazin hervorgerufene fäkale Blutverlust. Hierbei ließen sich durch Applikation von Prostaglandinen 24 Stunden vor oder gleichzeitig mit Einnahme der Antirheumatika die durch Azetylsalizylsäure und Indometazin hervorgerufene Schleimhautblutungen verhindern. Nebenwirkungen (wie Bauchkrämpfe und Durchfälle) wurden in diesen Kollektiven nicht beobachtet. Die Therapie von erosiven und ulcerösen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes scheint mit diesen Substanzen eine Bereicherung erfahren zu haben. Eine breite klinische Erprobung steht noch aus.

1.2.0.0. Problematik des Stressulkus

1.2.1.0. Prophylaxe des Stressulkus durch Cimetidin und Pirenzepin

Ein spezielles therapeutisches Problem stellen Stressulcera dar, die nach ausgedehnten Verbrennungen, schweren Traumen und Blutverlusten, nach großen chirurgischen Eingriffen sowie bei schwerer respiratorischer, hepatischer, renaler und kardialer Insuffizienz auftreten können. Durch Stress-

ulkusprophylaxe soll das Auftreten von Stressläsionen im Magen-Darm-Trakt verhindert werden. In verschiedenen Studien wurde die prophylaktische Wirkung von Cimetidin getestet. Eine von Mc Dougall et al. (77) an 25 Patienten mit Leberinsuffizienz durchgeführte Untersuchung mit Cimetidin (150 mg intravenös alle sechs Stunden) verhinderte bei 24 der Patienten eine Blutung; unter Placebogabe kam es bei 11 von 21 Patienten zu einer Blutung. Eine von Zumtobel et al. (119) an Intensivpatienten mit mehrfacher Organinsuffizienz durchgeführte prospektive, aber nicht randomisierte Studie führte unter Gabe von 8 mal 200 mg Cimetidin pro 24 Stunden bei 2 von 122 Patienten zu einer manifesten Blutung aus endoskopisch gesicherten Stressläsionen, während bei den 24 mit zwei Liter Antazida pro 24 Stunden behandelten Patienten drei Blutungen auftraten. War die mehrfache Organinsuffizienz mit einer Sepsis kombiniert, so kam es bei 6 von 44 Patienten unter Cimetidinentherapie, und bei 6 von 14 Patienten der Antazidagruppe zu einer oberen gastrointestinalen Blutung. An Nebenwirkungen von Cimetidin wurde in einem Fall eine gesicherte allergisch-toxische Agranulozytose beobachtet; bei 2 weiteren Patienten trat eine Leuko- und Thrombozytopenie auf, deren Ursache nicht sicher auf die Cimetidinentherapie zurückzuführen war. In einer weiteren von Lorenz et al. (71) durchgeführten Studie an 28 Patienten mit schweren Polytraumata, wobei je 14 Patienten mit 1200 mg Cimetidin i.v. und 14 Patienten mit Placebo behandelt wurden, kam es in der Cimetidingruppe zu keiner Blutung; unter Placebo traten 5 blutende Läsionen auf. Diese Studie wurde aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen, so daß sie lediglich als einfach-blinde Sequentialstudie ausgewertet wurde. In einer Studie (76) wurde an 22 Patienten die Wirkung von Pirenzepin beim Stressulkus gegen Placebo getestet. Die Behandlung begann mit einer Initialdosis von 20 mg Pirenzepin i.v.; als Erhaltungsdosis wurde achtstündlich 10 mg Pirenzepin i.v. verabreicht. Als Prüfkriterien dienten hierbei die Endoskopie sowie die makroskopische Beur-

teilung des über eine Nasensonde abgeleiteten Magensaftes und der Stuhlfarbe. Von den pirenzepinbehandelten Patienten zeigten 7 von 11 Stressläsionen, wohingegen es unter Placebo in allen Fällen zur Ausbildung von Stressläsionen kam. Manifeste Blutungen wurden in 7 Fällen beobachtet, die aber alle im Placebokollektiv auftraten. In der Pirenzepingruppe wurden keine Blutungen festgestellt.

1.2.2.0. Therapie der Blutung beim Stressulkus mit natürlichem und synthetischem Sekretin

Eine weitere, erfolgversprechende Substanz wurde von Becker et al. (6) durch das natürliche Sekretin angesprochen. In einer prospektiven Studie wurden 67 Patienten mit Blutungen aus akuten Läsionen der Magen- oder Duodenalschleimhaut nach Stressituationen mit natürlichem Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) in einer Dosierung von 0,2 bis 0,3 KE/kg KG/h per Infusionem therapiert. Zusätzlich wurden über einen Magenschlauch Eiswasserspülungen durchgeführt und Antazida gegeben. Bei 64 der Patienten stand die Blutung innerhalb der ersten 12 Stunden. Die bei 18 Patienten nach Absetzen der Infusion aufgetretenen Rezidivblutungen konnten durch erneute Sekretininfusion wieder zum Stillstand gebracht werden. In einer weiteren Studie behandelten Becker et al. (5) 14 Patienten mit Blutungen aus akuten Schleimhautläsionen mit 0,5 KE/kg KG/h synthetischem Sekretin (Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main) per Infusionem. Nur in einem Fall konnte die Blutung nicht gestillt werden.

1.3.0.0. Charakterisierung von Sekretin

Nachdem von Bayliss und Starling 1902 das gastrointestinale Hormon Sekretin entdeckt worden war, gelang erstmals Mutt und Jorpes (81) im Jahre 1966 die Aufklärung der Aminosäuresequenz von Sekretin aus Schweinedünndarm. Im gleichen Jahr konnte von Bodansky und Mitarbeitern (11)

zum ersten Mal synthetisches Sekretin hergestellt werden. Bei Untersuchungen an Hunden zeigte dieses synthetische Sekretin im Vergleich mit natürlichem Sekretin nur etwa 35 % von dessen Aktivität (19). Durch eine Verbesserung der Synthese erhielten Ondetti et al. (83) eine Substanz, deren Aktivität nach Untersuchungen von Vagne et al. (111) derjenigen von reinem natürlichem Sekretin entsprach. Wünsch und Mitarbeiter (115) beschrieben 1972 eine weitere Synthese des gastrointestinalen Hormons Sekretin. In einer randomisierten Studie im intraindividuellen Vergleich wurde von Lankisch et al. (62) 1979 an 20 Normalpersonen nachgewiesen, daß das neue synthetische Sekretin (HOE 069, Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main) sich in seiner stimulierenden Wirkung auf das menschliche exokrine Pankreas nicht von natürlichem Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) unterscheidet. Als Parameter wurde hierbei die volumenverlustrigorierte exkretorische Pankreassekretion nach Stimulation mit Sekretin bestimmt. Auch in einer Studie von Hoppe und Mitarbeitern (47) im Jahre 1980, die an 16 gesunden, männlichen Probanden die Wirkung von natürlichem Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) gegen synthetisches Sekretin (HOE 069, Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main) am menschlichen, exokrinen Pankreas untersuchten, kam man zu demselben Ergebnis. Einen entsprechenden Vergleich von natürlichem Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) und synthetischem Sekretin (Wünsch, Max Planck Institut, München) haben bereits im Jahre 1973 Lehnert et al. (63) an Bastardhunden mit entsprechenden Ergebnissen durchgeführt.

2.0.0.0. PROBLEMSTELLUNG

Unter der Annahme, daß der aggressive Faktor Säure bei der Entstehung von Erosionen, Ulcerationen und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt eine wichtige Rolle spielt, liegt das Interesse einer optimalen Pharmakotherapie in der Supprimierung der Magensäuresekretion. Auf die hemmende Wirkung des gastrointestinalen Hormons Sekretin auf die durch Gastrin oder Pentagastrin stimulierte Magensäuresekretion wurde durch Untersuchungen an Hunden (53, 82, 108) und am Menschen (14, 22, 107) schon hingewiesen. In zwei Untersuchungen von Nasca et al. (82) und Johnson et al. (53) an je vier Hunden wurde natürliches Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) in verschiedenen Dosierungen von 0,5 KE/kg KG/h bis 2 KE/kg KG/h infundiert. In beiden Studien wurde unter der höchsten Dosierung von natürlichem Sekretin eine maximale Hemmung der sezernierten Magensäure um 90 % bis 100 % beobachtet. Stening et al. (108) konnten an vier Hunden zeigen, daß die Infusion von synthetischem Sekretin (Dr. M. Ondetti, Squibb Institut, New Brunswick, New Jersey) in einer Dosierung von 1 KE/kg KG/h ebenfalls zu einer Hemmung der Magensäuresekretion um ca. 90 % führte. Auch am Menschen erbrachte die Infusion von natürlichem Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) in steigenden Dosen von 0,25 KE/kg KG/h bis 3 KE/kg KG/h (22) in der höchsten Dosierung eine annähernd maximale Hemmung der sezernierten Magensäure. Ähnliche Ergebnisse werden von Brooks et al. (14) und Stadil et al. (107) angegeben. Untersuchungen von Bedi et al. (7) an drei Hunden mit natürlichem Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) erbrachten Hinweise auf eine dosisabhängige Supprimierung der pentagastrin-stimulierten Magensäuresekretion. Die histaminstimulierte Magensäuresekretion wird nach Angaben von Johnson et al. (52) durch Sekretin nicht supprimiert. Dagegen zeigten Petersen et al. (88) und Chey et al. (18) durch Untersuchungen am Menschen, daß natürliches Sekre-

tin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) per Infusionem in der Lage ist, auch die histaminstimulierte Magensäuresekretion signifikant zu hemmen. Untersuchungen über die Wirkung von Sekretin nach subcutaner Injektion zeigen unterschiedliche Ergebnisse. In einer Studie von Schleyerbach et al. (102) an narkotisierten Hunden, ließ sich nach subcutaner Applikation von natürlichem (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) und synthetischem Sekretin (Wünsch, Max Planck Institut, München) keine signifikanten Unterschiede in der Volumen- und Bikarbonatsekretion erkennen. Untersuchungen von Demling et al. (23) im Jahre 1975 an drei Patienten mit Ulcera duodeni, die täglich Injektionen von 10 KE/kg KG synthetischem Sekretin (Wünsch, Max Planck Institut, München) subcutan über vier Wochen erhielten, zeigten eine Abheilung der Ulcera nach zwei bis drei Wochen. Eine 1977 von Scholten et al. (103) durchgeführte Studie an 30 männlichen Patienten mit Ulcera duodeni erbrachte nach Gabe von 10 KE/kg KG synthetischem Sekretin subcutan (HOE 069, Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main) eine mehr als 50 %-ige Hemmung der basalen Säuresekretion über vier bis fünf Stunden. Über Nebenwirkungen wurde nichts berichtet. Eine weitere Untersuchung, in der synthetisches Sekretin (HOE 069) in einer kontrollierten Doppelblindstudie an 67 Patienten mit Ulcera duodeni getestet wurde, erbrachte keine signifikanten Unterschiede der Heilungsraten zwischen Depotsekretin-behandelten und Placebo-behandelten Gruppen (38).

Die Wirkung von Sekretin auf die Serumgastrinkonzentration am Menschen wurde von Hansky et al. (41) bereits 1971 beschrieben. Untersucht wurde die Wirkung von Boots-Sekretin (Nottingham, Großbritannien) in einer Dosierung von 2 KE/kg KG an 26 Probanden, wobei es im Mittel zu einer Abnahme der Serumgastrinkonzentration von $44 \pm 7,2$ pg/ml auf $17 \pm 3,8$ pg/ml innerhalb von 25 Minuten kam. Weitere 8 Probanden erhielten 1 KE/kg KG natürliches Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm), wobei es zu einer Verminderung der Serumgastrinkonzentration von $60 \pm 9,8$ pg/ml auf $15 \pm 5,6$ pg/ml innerhalb

von 25 Minuten kam. Die Ausführungen weisen darauf hin, daß sowohl natürliches als auch synthetisches Sekretin in der Lage zu sein scheinen, die stimulierte Magensäuresekretion zu hemmen und die Serumgastrinkonzentration zu senken. Es stellt sich nun die Frage, wie stark synthetisches Sekretin (HOE 069, Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main) per Infusionem in unterschiedlichen Dosierungen in der Lage ist, die peptonstimulierte Magensäuresekretion und die postprandiale Serumgastrinkonzentration zu beeinflussen. Insbesondere ist es wichtig, die Frage der Dosiswirkungsbeziehung der verschiedenen Konzentrationen von synthetischem Sekretin auf die genannten Parameter zu untersuchen.

Im einzelnen sollen im Rahmen dieser Arbeit Antworten auf folgende Fragen gefunden werden:

1. Inwieweit ist synthetisches Sekretin (HOE 069, Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main) in den verschiedenen Dosierungen von 0,5, 1, 2 und 3 KE/kg KG/h per Infusionem und 10 KE/kg KG subcutan in der Lage, die peptonstimulierte Magensäuresekretion zu hemmen? Läßt sich hierbei eine Dosiswirkungsbeziehung erkennen?
2. Wie verhält sich die Serumgastrinkonzentration unter Gabe von synthetischem Sekretin (HOE 069) in den genannten Dosierungen?
3. Welche objektiven und subjektiven Nebenwirkungen hat synthetisches Sekretin (HOE 069)?
4. Diskutiert wird die Frage, ob sich synthetisches Sekretin (HOE 069) bei kritisch kranken Patienten anwenden läßt?

3.0.0.0. PROBANDEN UND METHODEN

3.1.0.0. Verwendete Substanzen und Probanden

3.1.1.0. Sekretin zur Infusion

Für die Zubereitung der Infusionslösungen wurden von der Fa. Hoechst AG, Frankfurt/Main, bereitgestellte Trockenampullen von 230 und 260 KE synthetischen Sekretins verwendet. Als Lösungsmittel wurde physiologische Kochsalzlösung benutzt (Fa. Fresenius, Bad Homburg). In 39,6 ml physiologische Kochsalzlösung gibt man 4,4 ml einer 2 %-igen Humanalbuminlösung (44 ml Kochsalzlösung mit 2 % Humanalbumin). In 2 ml dieser Lösung wird die entsprechende Sekretinmenge gelöst und die volumenkorrigierte Menge wieder in 44 ml gegeben. Diese Gesamtmenge wird mit Hilfe von Plastikspritzen (Perfusor-Spritze, B. Braun-Melsungen AG, Melsungen; Perfusor-Infusionsleitung, B. Braun-Melsungen AG, Melsungen) über Perfusor (Typ V, B. Braun-Melsungen AG, Melsungen) mit einer Geschwindigkeit von 12 ml pro Stunde über eine Zeit von drei Stunden kontinuierlich infundiert. Als Placebo werden entsprechend 44 ml physiologische Kochsalzlösung mit 2 % Humanalbuminzusatz über Perfusor gegeben.

Untersuchungen von Bitar et al. (8) belegen, daß sich Sekretin an der Wand von Plastikspritzen und -infusionssystemen niederschlägt, und dies durch Zugabe von 2 %-igem Humanalbumin verhindert wird.

Sekretin wurde in verschiedenen Dosierungen angewendet:

0,5 KE / kg KG / h

1,0 KE / kg KG / h

2,0 KE / kg KG / h

3,0 KE / kg KG / h

Die anfänglich geplante Höchstdosis von 5 KE/kg KG/h intravenös wurde nach einem Test auf Grund starker Nebenwirkungen aus dem Protokoll gestrichen (siehe auch 4.12.0.0.)

3.1.2.0. Herstellung und Anwendung von Depotsekretin

Die Herstellung der zur subcutanen Injektion verwendeten Lösung von synthetischem Sekretin (HOE 069, Fa. Hoechst AG, Frankfurt/Main) erfolgte mittels Trockenampullen mit 900 KE synthetischen Sekretins und dem Depotträger (einer Mischung aus Polyphloreitin-Phosphat und Hämaccel[®] im Verhältnis: 30 mg Polyphloreitin-Phosphat zu 80 mg Hämaccel[®]). Die Trockenampulle wurde hierbei in 1 ml pyrogenfreiem Aqua bidestillata gelöst. Die auf das Körpergewicht bezogenen Einheiten (10 KE/kg KG) werden durch Absaugen und Verwerfen des die Dosis übersteigenden Anteils des gelösten Sekretins gewonnen. Nach Auffüllen der dosisregulierten Injektionsmenge mit pyrogenfreiem Aqua bidestillata auf 1 ml wird hiermit der Depotträger gelöst. Die fertige Injektionsmenge beträgt immer 1 ml und wird mit Insulinspritzen subcutan in den Oberarm injiziert.

3.1.3.0. Herstellen der Magensonde

Die zum Versuch verwendete doppellumige Magensonde besteht aus zwei Duodenalsonden (nach Levin, Charrie 16, Länge 125 cm; B. Braun-Melsungen AG, Melsungen), die mit Hilfe von Tetrahydrofuran zusammengeklebt wurden. Die Länge der Sonde wurde intraindividuell am sitzenden Probanden bestimmt (Mundwinkel über Kiefergelenk zum Processus xiphoideus des Sternums plus 10 cm). Vor dem Schlucken wurde die Sonde am geschlossenen Ende schräg abgeschnitten und in Wasser getaucht, um sie fürs Schlucken gleitfähiger zu machen.

3.1.4.0. Herstellung der Bacto-Pepton-Lösung

Zur Stimulierung der Magensäure wird eine 10 %-ige wässrige Bacto-Pepton-Lösung verwendet (Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA). Zur Bereitung dieser Lösung werden 100 g des von der Firma gelieferten Trockenpul-

vers in 1 Liter kochendes Wasser gerührt; die so hergestellte Lösung wurde im Kühlschrank aufbewahrt und konnte zwei bis drei Tage Verwendung finden. Vor Beginn jedes Versuchs wurden zwei bis drei Liter der wässrigen Peptonlösung im Wasserbad auf 30° C erwärmt und anschließend der pH-Wert mit Hilfe von 1 normaler Essigsäure mittels Glaspipette (5 ml) auf einen pH-Wert von 5,50 eingestellt. Die gleichmäßige Durchmischung der Lösung erfolgte durch einen Magnetrührer (MR 80, Heidolph-Elektro-KG, Kelheim).

3.1.5.0. Probanden

Die Versuchsreihe wurde mit 10 gesunden Personen (fünf weiblich, fünf männlich), die keine anamnestischen Hinweise auf eine Magen-, Darm-, Galle- oder Pankreaserkrankung aufwiesen, durchgeführt. Insbesondere wurden die Versuchspersonen auf Sodbrennen, Verdauungsstörungen und Stuhlunregelmäßigkeiten befragt. Auch eventuelle Stoffwechselkrankheiten wurden anamnestisch ausgeschlossen. Auf die Durchführung röntgenologischer, endoskopischer und sekretionsanalytischer Untersuchungen mußte verzichtet werden. Die Versuchspersonen waren im Durchschnitt 26 Jahre alt (mit einer Schwankung zwischen 22 Jahren und 30 Jahren) und mit einem Durchschnittsgewicht von 67 kg normalgewichtig (Maximum 83 kg, Minimum 52 kg). Die Versuchspersonen wurden vor Versuchsbeginn genau über Versuchsablauf und Versuchsbedingungen unterrichtet. Sie erklärten sich schriftlich mit dem Test einverstanden. Jeder Proband war für die Studie entsprechend versichert.

3.1.6.0. Vorgehen

Die Untersuchungen wurden im intraindividuellen Vergleich im Sinne einer randomisierten Doppelblindstudie im "cross over design" durchgeführt. Der Randomisierungsplan wurde von der Biometrischen Abteilung der Firma

Hoechst AG, Frankfurt/Main ausgearbeitet. Zwischen zwei Versuchen am gleichen Probanden wurde ein Mindestabstand von zwei Tagen gefordert. Das praktische Vorgehen und die statistische Auswertung waren in einem Protokoll vor Beginn der Sekretionsstudien genau festgelegt worden.

3.2.0.0. Versuchsablauf

3.2.1.0. Eichen des pH-Meters

Vor Beginn jedes Versuchs wurde das pH-Meter (Typ E 603, Methrom AG, Herisau/Schweiz) geeicht. Die Eichung erfolgte bei einer Temperatur von 20° C, wobei die zum Versuch verwendete pH-Elektrode (kombinierte Mikrokugelelektrode EA 125, Firma Deutsche Methrom GmbH, Filderstadt) nacheinander in Eichsubstanzen mit pH 7,0 und 4,0 getaucht und am pH-Meter der entsprechende Wert einreguliert wurde. Nach der Eichung wurde am Temperaturregler des pH-Meters die für den Versuch benötigte Temperatur von 30° C eingestellt.

3.2.2.0. Testverlauf

Dem mindestens 10 Stunden nüchternen Probanden wurde zu Beginn des Tests ein peripherer venöser Zugang in der rechten Ellenbeugenvene gelegt (mittels Medicut, Firma Argyle, Division of Sherwood Medical, Brunswick Company), um die in bestimmten Zeitabständen erforderlichen Blutproben entnehmen zu können (siehe Tab. 1). Dieser venöse Zugang wurde mit Hilfe von physiologischer Kochsalzlösung während der gesamten Versuchsdauer offengehalten. Der mittlere Kochsalzverbrauch lag bei 200 bis 300 ml pro Versuch.

Die erste Blutprobe zur Bestimmung des Nüchterngastrins erfolgte 15 Minuten nach Legen der "Medicut", um eine Stressbeeinflussung auf diesen Wert auszuschließen. Die entnommene Blutprobe wurde sofort in ein Eisbad gestellt. Nach dieser ersten Blutentnahme (dem Zeitwert "0" Minuten)

wurde die Magensonde gelegt. Dies erfolgte am sitzenden Probanden (siehe auch 3.1.3.0.). Nach Legen der Sonde wurde die Testperson in Linksseitenlage gebracht, die während der gesamten Testdauer eingehalten wurde, um weitgehend zu verhindern, daß gebildeter Magensaft und instillierte Peptonlösung via Pylorus in den Dünndarm verloren gehen. Die Versuchspersonen wurden angehalten, den sezernierten Speichel während der gesamten Versuchsdauer nicht zu schlucken, sondern diesen auszuspucken. Nach weiteren 15 und 30 Minuten wurde wiederum Blut zur Gastrinbestimmung abgenommen und ins Eisbad gestellt.

Zum Zeitpunkt 30 Minuten wurden 300 ml der vorher bereitgestellten 10 %-igen Bacto-Pepton-Lösung (pH 5,50, 30° C) über die Duodenal-Sonde in den Magen eingebracht; davon wurden 150 ml mit Hilfe einer Plastikspritze (H. Pfau-Wanfried GmbH, B. Braun-Melsungen AG, Melsungen) instilliert und die restlichen 150 ml aus dem Vorratsgefäß abgelassen. Nach dem Füllen des Magens wurde das System (siehe Abb. 1) geschlossen und die Zirkulation des Mageninhalts mit Hilfe einer Peristaltikpumpe (Typ RZR 2, Firma Heidolph Elektro KG, Kelheim) begonnen.

Ab diesem Zeitpunkt wurde für die gesamte Versuchsdauer alle 5 Minuten die sezernierte Magensäure, die durch titrimetrische Zugabe von 1 normaler NaOH kontinuierlich bestimmt wurde, im Versuchsprotokoll festgehalten. Je drei aufeinanderfolgende Werte wurden zu einem 15-Minuten-Wert zusammengezogen. Nach weiteren 30 Minuten wurde den Probanden an der anderen oberen Extremität mittels einer Butterflynadel (B. Braun-Melsungen AG, Melsungen) ein zweiter venöser Zugang gelegt, über den vom Zeitpunkt 70 Minuten an Placebo oder synthetisches Sekretin (HOE 069, Fa. Hoechst AG, Frankfurt/Main) perfundiert wurde. Entsprechend wurde synthetisches Sekretin als Depotpräparat zum Zeitpunkt 70 Minuten subcutan in den Oberarm injiziert.

Während der gesamten Testdauer erfolgten in 15-minütigen Abständen Blutentnahmen zur Serumgastrinbestimmung. Zusätzlich wurde an definierten Zeitpunkten Blut entnommen, um

weitere Parameter wie Serumtrypsin, Serumlipase und Serum-bikarbonat zu bestimmen (siehe Tab. 1). Bei jeder Blutabnahme wurden die ersten 2 bis 3 Milliliter Blut verworfen, und die dann entnommene Blutprobe in eisgekühlten Behältern gesammelt. Die Blutproben wurden nach ca. 30 bis 60 Minuten zentrifugiert (Zentrifuge Modell J-6B, Fa. Beckmann Instruments, München) und das gewonnene Serum bis zur späteren Konzentrationsbestimmung tiefgefroren. Die Bestimmung des Bikarbonats erfolgte im Notfalllabor der Klinik unmittelbar nach Abnahme. Weiterhin wurde regelmäßig das Pulsfrequenz- und Blutdruckverhalten (Tab. 1) registriert. Die Blutdruckmanschette blieb hierbei während der gesamten Versuchsdauer am Oberarm des Probanden liegen. Die Pulsfrequenz wurde an der Arteria radialis bestimmt. Ebenfalls wurden zu bestimmten Zeitpunkten Eiweißproben aus dem zirkulierenden Bacto-Pepton-Magensaftgemisch mit Hilfe einer Eppendorfpipette (100 µl Eppendorf-Pipette, Eppendorf Gerätebau, Hamburg) entnommen. Jede entnommene Probe wurde einzeln aufbewahrt und die Eiweißkonzentration im Labor bestimmt. Wurde während der Versuchsdauer Peptonvolumen benötigt (bei Verlust an zirkulierendem Eiweißvolumen via Pylorus), so wurde aus einem Zusatzgefäß 10 %-ige Peptonlösung (pH 5,50) zugegeben. Diese Zugabe wurde im Protokoll festgehalten. Nach dem Ende des Versuchs (nach 255 Minuten) wurde das noch im Magen befindliche Pepton-Magensaftgemisch mittels der Peristaltikpumpe abgesaugt und dessen Volumen im Meßzylinder bestimmt. Vergleicht man die Zugabe mit dem am Ende noch abgesaugten Volumen, so kann man den "Peptonverbrauch" nach folgender Formel berechnen (93):

$$\text{Peptonverbrauch} = (300 \text{ ml Anfangsmenge} + \text{ml Zugabe}) - \text{Restpepton}$$

3.2.3.0. Langzeittest

Bei vier Probanden wurde nach dem Abschalten der Sekretininfusion (zum Zeitpunkt 255 Minuten) die Stimulation des Magens mit Bacto-Pepton-Lösung für 45 Minuten weitergeführt,

Zeit (min)	Vorgehen	Magen- sekre- tion (Sammel- periode)	Serum- gastrin- abnahme	Serum- trypsin- abnahme	Serum- lipase- abnahme	RR + Puls	Serumbi- karbonat- abnahme *	Eiwei- abnahme
	Legen der i. v. Kanüle							
0'		∅	+	+	+	+	+	
	Legen der Ma- gensonde							
15'		∅	+	∅	∅	∅	∅	
30'	Beginn der Per- fusion u. Sekretsamm- lung	∅	+	∅	∅	+	∅	
45'		+	+	∅	∅	+	∅	
60'	Beginn der Infusion v. Placebo oder Sekretin oder Subcu- taninjek- tion	+	+	∅	∅	∅	∅	
75'		+	+	∅	∅	+	∅	
90'		+	+	∅	∅	∅	∅	
105'		+	+	∅	∅	+	∅	
120'		+	+	∅	∅	∅	∅	
135'		+	+	+	+	∅	+	
150'		+	+	∅	∅	+	∅	
165'		+	+	∅	∅	∅	∅	
180'		+	+	∅	∅	∅	∅	
195'		+	+	+	+	+	+	
210'		+	+	∅	∅	∅	∅	
225'		+	+	∅	∅	∅	∅	
240'		+	+	∅	∅	∅	∅	
255'		+	+	+	+	+	+	

Tab. 1: Übersicht über den zeitlichen Ablauf der Sekretionsstudien mit synthetischem Sekretin als subcutane Injektion oder intravenöse Infusion in verschiedenen Dosierungen

(* : wurde nur bei 4 Probanden bestimmt;

+ : Kontrolle; $\emptyset$: keine Kontrolle)

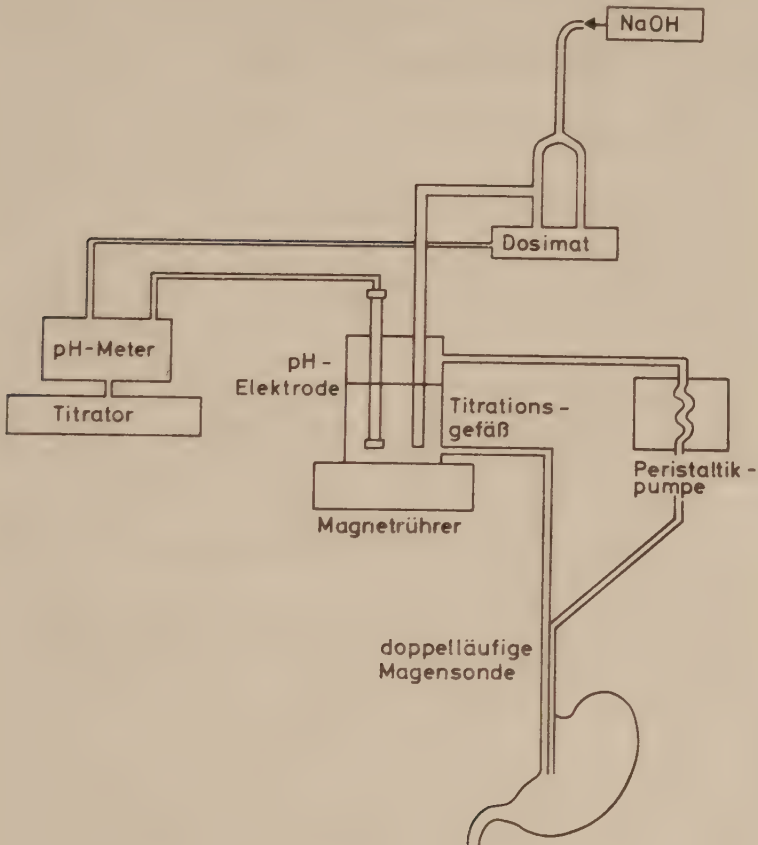


Abb. 1: Schematische Darstellung der Methodik der intra-gastralen Titration der peptonstimulierten Magensäuresekretion.

um zu testen, wie lange die Sekretinwirkung andauert. Während dieser Verlängerung wurde ebenfalls alle 15 Minuten Blut abgenommen, um den Serumgastrinwert zu bestimmen. Zusätzlich wurde die pro 5 Minuten sezernierte Säuremenge registriert und auch hier die 15 Minutenintervalle ausgerechnet. Auch das Pulsfrequenz- und Blutdruckverhalten wurde während der verlängerten Versuchsdauer beobachtet. Ebenso wurde in der 285. Minute eine weitere Probe des Eiweiß-Magensaftgemisches entnommen.

3.3.0.0. Methoden

3.3.1.0. Intragastrale Titration

Zur Durchführung der Versuche wurde die von Fordtran und Walsh (28) entwickelte und von Becker et al. (4) modifizierte Methode der intragastralen Titration angewendet. Diese Methode gilt als Modell der nahrungsstimulierten Magensäuresekretion. Die gute Reproduzierbarkeit dieser Versuchstechnik wurde von Becker et al. (4) durch Untersuchungen an verschiedenen Tagen bewiesen. Nach Gabe von 10 %-iger Peptonlösung mit einem pH-Wert von 5,50 kam es zu einem starken Anstieg der Säuresekretion, die über Stunden plateauförmig erhalten blieb (4).

Der Versuchsperson wird bei diesem Verfahren eine doppel-lumige Magensonde (nach Levin, Charrier 16, Länge 125 cm, B. Braun-Melsungen AG, Melsungen) gelegt. Über diese werden 300 ml einer 10 %-igen Bacto-Pepton-Lösung (30° C, pH-Wert 5,50) in den Magen eingebracht. Mit Hilfe einer doppelumigen Sonde wird über eine Peristaltikpumpe (Typ RZR 2, Fa. Heidolph Elektro KG, Kelheim) ein geschlossenes System hergestellt. Mittels dieser Peristaltikpumpe (siehe auch Abb. 1) wird der Mageninhalt mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 250 ml pro Minute während des gesamten Versuchsablaufs umgewälzt. Zwischengeschaltet ist ein Titrationsgefäß, das mit ca. 400 ml der angegebenen Peptonlösung gefüllt ist. In diesem Gefäß wird

der umgewälzte Mageninhalt mit Hilfe eines Magnetrührers (MR 80, Fa. Heidolph Elektro KG, Kelheim) kontinuierlich durchmischt. Die Messung der gebildeten Magensäure erfolgte in diesem Gefäß mit Hilfe einer pH-Elektrode (kombinierte Mikrokugelelektrode EA 125, Fa. Deutsche Metrohm GmbH, Filderstadt) und eines pH-Meters (Typ E 603, Fa. Metrohm AG, Herisau/Schweiz). Der pH-Wert der Peptonlösung wurde vor Beginn des Versuchs auf einen Wert von 5,50 eingestellt. Wird nun Magensäure gebildet, so sinkt der pH-Wert der Peptonlösung im Meßgefäß unter den am pH-Meter eingestellten Wert von 5,50 ab. Dies bewirkt, daß über eine Combi-Titrieranlage (Deutsche Metrohm GmbH & Co., Filderstadt, Typ E 526; Dosimat: Typ E 535, Fa. Metrohm AG, Herisau/Schweiz) aus einem Vorratsgefäß soviel 1 n NaOH automatisch zutitriert wird, wie notwendig ist, um den pH-Wert der Peptonlösung wieder auf den eingestellten Wert von 5,50 anzuheben. Man kann somit aus der zugegebenen Menge an 1 n NaOH direkt die sezernierte Magensäure bestimmen (Zugabe von 1 ml 1 n Natronlauge neutralisiert 1 ml sezernierte, 1 n HCL). Die am Dosimat ablesbare Menge an zugegebener Natronlauge wird alle 5 Minuten im Versuchsprotokoll festgehalten.

3.3.2.0. Radioimmunologische Serumgastrinbestimmung

Die Gastrinkonzentration im Serum wird mit Hilfe eines Radioimmunoassay bestimmt. Die hohe Empfindlichkeit dieser Methode erlaubt die Messung von Hormonkonzentrationen im Bereich von Picogramm pro Milliliter (117). Das Prinzip dieser Methode besteht in einer Kompetitionsreaktion zwischen einer in konstanter Dosierung zugesetzten Menge an radioaktivmarkiertem Hormonstandard und der zu bestimmenden Hormonkonzentration in der Serumprobe um die Bindungsstellen des spezifischen Antikörpers sowie einer anschließenden Trennung des antikörper-gebundenen vom im Inkubationsmedium gelösten Hormon (34). Die Bestimmung der Gastrinkonzentration im Serum erfolgte mittels eines, auf

dem oben beschriebenen Prinzip beruhenden Radioimmunoassay (57, 69) und der Trennung des antikörper-gebundenen Hormons vom freien mit Hilfe der Doppelantikörpertechnik (25). Den spezifischen Gastrinantikörper stellte uns freundlicherweise Prof. Dr. J.F. Rehfeld, Aarhus, Dänemark zur Verfügung. Sämtliche Gastrinbestimmungen wurden mit der Antikörpercharge 4562 durchgeführt, die durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen wurde. Dieser Antikörper erfäßt die Gastrinkomponenten I bis IV (I = "component I"; II = "big gastrin"; III = "little gastrin"; IV = "mini gastrin"), die die derzeit bekannte Gesamt-Immunreaktivität von Gastrin ausmachen (95). Als Standard verwendet man synthetisches (15-Leucin)-Humangastrin I (Wünsch), das sich durch chromatographische Reinheit und große Stabilität auszeichnet (116). Bei der radioaktiven Markierung mit 125-Jod verliert (15-Leucin)-Humangastrin I (Wünsch) jedoch seine Immunreaktivität (57), so daß für die Herstellung des Tracers synthetisches Humangastrin I (Firma Imperial Chemical Industries, Macclesfield, Großbritannien) Verwendung findet. Die 125-Jod-Markierung von Gastrin wird mittels einer eigenen Modifikation der Chloramin-T-Methode von Hunter und Greenwood (49) durchgeführt. Anschließend erfolgt die Reinigung des radioaktivmarkierten Gastrins durch eine zweimalige Säulenchromatographie mit Sephadex G 10 bzw. G 25/50 (Firma Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Schweden). Die Trennung des an den ersten Antikörper gebundenen vom freien Gastrin ermöglicht ein gegen Kaninchengammaglobulin gerichteter, präzipitierender zweiter Antikörper (Firma Paesel, Frankfurt/Main). Die Radioaktivität des Präzipitats wird nach Zentrifugation und Absaugen des Überstands in einem Gamma-szintillationszähler (Nuclear Enterprise NE 1600, Sight-hill, Edinburgh, Großbritannien und dem Schreiber "Data Dynamics 390") gemessen. Die Berechnung der Standardkurve und der Hormonkonzentration erfolgt mit Hilfe der "spline-function" über die EDV-Anlage der Firma Siemens (74).

3.3.3.0. Radioimmunologische Trypsinbestimmung im Serum

Die Bestimmung der Trypsinkonzentration im Serum erfolgte mit Hilfe eines spezifischen und empfindlichen Radioimmunoassay (24), der durch das Vorhandensein von Inhibitoren nicht beeinflusst wird. Alle Serumproben wurden bis zur Auswertung bei -20°C tiefgefroren. Die radioaktive Markierung des Trypsins mit 125-Jod-versetztem Natriumjodid erfolgte mit Hilfe der Chloramin-T-Methode (49). Die verwendeten Antikörper wurden am Kaninchen gewonnen. Als Standard verwendeten wir nicht ganz reines Human-Trypsin, das ein Drittel der enzymatischen Aktivität der reinen Substanz aufwies. Die Methode beruht wie die Gastrinbestimmung auf einem Doppelantikörper-Radioimmunoassay. Die höchste Präzision dieser Methode liegt bei Werten zwischen 80 und 300 ng/ml Serum. Verwendung fand der "Ria-Gnost[®]"-Test der Behringwerke AG, Marburg/Lahn.

3.3.4.0. Messung der Serumlipase

Die Messung der Serumlipasewerte erfolgte mit Hilfe einer von Weber (113) beschriebenen Mikromethode, bei der als Substrat Olivenöl-Emulsion während vier Stunden mit Serum bei 37°C und einem pH-Wert von 8,0 inkubiert und die Menge der durch die Lipaseaktivität freigewordenen Fettsäuren mit Natronlauge titrimetrisch bestimmt wird (113). Die Aktivität der Lipase wird in klinischen Einheiten (KE) ausgedrückt. Die Normalbereiche werden bei Erwachsenen zwischen 37 und 197 KE angegeben (86). Die gute Reproduzierbarkeit und Präzision dieses Tests wurde von Weber (113) durch Mehrfachbestimmungen an verschiedenen Tagen nachgewiesen.

3.3.5.0. Biuretmethode zur Bestimmung der Pepton-Konzentration

Die Konzentrationen der an verschiedenen Zeitpunkten

während des Versuchs entnommenen Bacto-Pepton-Lösungen wurden mit Hilfe der Biuretmethode (96) bestimmt. Verwendung fand hierbei der "Merckotest[®]" der Firma Merck, Darmstadt. Die photometrische Bestimmung wurde mit einem Photometer, Typ 1100 M der Fa. Eppendorf, Hamburg durchgeführt.

3.3.6.0. Serumnatrium- und Kaliumbestimmung

Die Bestimmung der Serumkonzentration von Natrium und Kalium erfolgte mit Hilfe der Flammenphotometrie (97). Verwendung fand hierbei das "KliNa[®]"-Flammenphotometer (Fa. Beckmann Instruments GmbH, München). Die Normalbereiche liegen im Serum für Natrium zwischen 135 und 150 mval/l und für Kalium zwischen 3,5 bis 5,5 mval/l (35).

3.3.7.0. Bikarbonatbestimmung

Die quantitative Bestimmung der Bikarbonatkonzentration im Serum erfolgte mit Hilfe des "Du Pont Automatic Clinical Analyzer (aca)". Der Messung liegt eine Enzymreaktion zugrunde. Hierbei reagiert das Bikarbonatanion mit Phosphoenolpyruvat in Anwesenheit von Phosphoenolpyruvatkarboxylase zu Oxalazetat und anorganischem Phosphat. In einem zweiten Reaktionsschritt erfolgt die Umwandlung von Oxalazetat zu Malat mit Hilfe der Malat-Dehydrogenase, wobei NADH/H^+ als Protonendonator fungiert. Die Abnahme der Substanz Nikotinamidadenindinukleotid (NADH) kann am Photometer (Typ 1100 M, Fa. Eppendorf) bei einer Wellenlänge von 340 nm gemessen werden und ist direkt proportional der vorhandenen Bikarbonatkonzentration. Der Normalbereich bewegt sich hierbei zwischen 21 und 27 mval/l (36).

3.3.8.0. Bestimmung der Serumeiweißkonzentration

Die Bestimmung der Serumeiweißkonzentration erfolgte aus tiefgefrorenem Serum ebenfalls nach der Biuretmethode (96). Hierbei wurde der "Merckotest[®]" der Firma E. Merck, Darmstadt, angewendet. Die photometrische Messung der Absorption wurde mit dem Photometer Typ 1100 M, Fa. Eppendorf, vorgenommen.

3.3.9.0. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen (100), des Vierfelder/Chi-Quadrat-Tests (99) und des exakten Tests nach Fisher (101). Die vergleichenden Untersuchungen der Verlaufskurven wurden mit der von Mantel und Haenszel (72, 73) angegebenen Methode statistisch angewendet. Als statistisch signifikant verschieden wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1 % ($p < 0,01$) angenommen. Wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % ($p < 0,05$) gefunden, so wurde dies als "statistisch auffällig" bezeichnet.

4.0.0.0. ERGEBNISSE

4.1.0.0. Magensäuresekretion und Gastrinverhalten

4.1.1.0. Säuresekretion

Die Säuresekretion wurde während des Testverlaufs über einen Zeitraum von 210 Minuten in 5-minütigen Abständen bestimmt, und zu 15 Minuten-Intervallen zusammengezogen. Erst ab Beginn der Instillation von Bacto-Pepton-Lösung (45. Minute) wurde die Säuremenge gemessen; auf die Bestimmung der Basalsekretion wurde verzichtet. 15 Minuten nach Beginn der Magenperfusion mit Bacto-Pepton-Lösung bewegte sich die sezernierte Magensäure bei allen Untersuchungen zwischen 2,0 und 2,9 mmol H^+ /15 min. (Tab. 2). Bis zum Zeitpunkt 70 Minuten (ab hier Gabe von synthetischem Sekretin), nahm die sezernierte Magensäure bei allen Probanden bis auf Werte zwischen 4,15 und 4,8 mmol H^+ /15 min. zu. Vergleicht man die Einzelwerte dieser Vorphase bei den verschiedenen Tests untereinander, so kann man keine statistischen Unterschiede feststellen. Man kann daraus auf die gute Reproduzierbarkeit der einzelnen Untersuchungen schließen. Unter Placeboinfusion kam es bis zum Zeitpunkt 120 Minuten (also 50 Minuten nach Beginn der Infusion) zu einem weiteren Anstieg der Säurekonzentration auf einen Maximalwert von 5,55 mmol H^+ /15 min. ($\bar{x}$). Im weiteren Versuchsverlauf blieb die sezernierte Magensäure auf einem Plateau um 5,0 mmol H^+ /15 min. (Abb. 2) und fiel zum Versuchsende auf einen Wert von 4,85 mmol H^+ /15 min. ab.

Die subcutane Gabe von 10 KE/kg KG führte bereits 30 Minuten nach der Injektion zu einer Suppression der Säure von 4,2 mmol H^+ /15 min. zum Zeitpunkt 70 Minuten auf 3,7 mmol H^+ /15 min. ($\bar{x}$). Während der gesamten Versuchsdauer ließ sich eine Verminderung der Säuresekretion pro 15 Minuten um ca. 0,2 bis 0,3 mmol H^+ /15 min. registrieren, wobei sich 180 Minuten nach der Injektion ein medianer Wert von 1,9 mmol H^+ /15 min. ergab. Beim statistischen Vergleich der Einzelmeßpunkte mit dem

Wirkung der verschiedenen Dosen von Sekretin als subcutane Infektion (10 KE/kg KG) oder intravenöse Infusion (0,5 bis 3 KE/kg KG/h) auf die peptonstimulierte Magensauresekretion (mmol H⁺/15 min., angegeben als Mittelwert u. SEM).

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	4,31	3,07	2,62	3,21	3,14	3,33
45' SEM	1,39	0,53	0,50	0,77	0,56	1,28
$\bar{x}$	4,54	4,32	3,93	4,68	4,73	4,13
60' SEM	0,76	0,52	0,56	0,75	0,54	0,65
$\bar{x}$	5,00	5,01	5,03	4,98	5,39	5,33
75' SEM	0,90	0,87	0,81	0,85	0,88	0,72
$\bar{x}$	5,57	5,09	4,96	4,31	4,02	3,50
90' SEM	0,98	0,93	0,80	0,81	0,76	0,58
$\bar{x}$	5,40	4,19	3,83	2,88	2,44	2,23
105' SEM	0,85	0,67	0,83	0,77	0,64	0,63
$\bar{x}$	5,83	4,02	3,60	2,26	1,70	1,17
120' SEM	0,76	0,88	0,84	0,71	0,49	0,65

Tabelle 2: Fortsetzung

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg S.C.	0,5 KE/kg i.v.	1 KE/kg i.v.	2 KE/kg i.v.	3 KE/kg i.v.
135'	$\bar{x}$ 5,67 SEM 0,54	3,79 0,91	2,95 0,62	1,98 0,57	1,34 0,39	0,62 0,33
150'	$\bar{x}$ 5,55 SEM 0,60	3,56 0,90	2,39 0,50	1,75 0,47	1,41 0,43	0,17 0,10
165'	$\bar{x}$ 5,43 SEM 0,58	3,30 0,72	2,20 0,61	1,58 0,46	1,16 0,42	0,20 0,17
180'	$\bar{x}$ 5,53 SEM 0,67	3,01 0,60	1,84 0,54	1,42 0,37	1,11 0,48	0,21 0,12
195'	$\bar{x}$ 5,47 SEM 0,74	2,45 0,57	1,87 0,55	1,26 0,35	0,92 0,36	0,27 0,17
210'	$\bar{x}$ 5,06 SEM 0,75	2,40 0,55	1,66 0,40	1,15 0,30	0,72 0,26	0,24 0,13

Tabelle 2: Fortsetzung

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	4,94	2,74	1,59	0,98	0,65	0,25
SEM	0,61	0,77	0,40	0,34	0,24	0,16
$\bar{x}$	4,62	2,58	1,37	0,87	0,54	0,30
SEM	0,54	0,60	0,38	0,31	0,21	0,15
$\bar{x}$	5,08	2,58	1,11	0,84	0,31	0,15
SEM	0,65	0,56	0,39	0,34	0,14	0,07

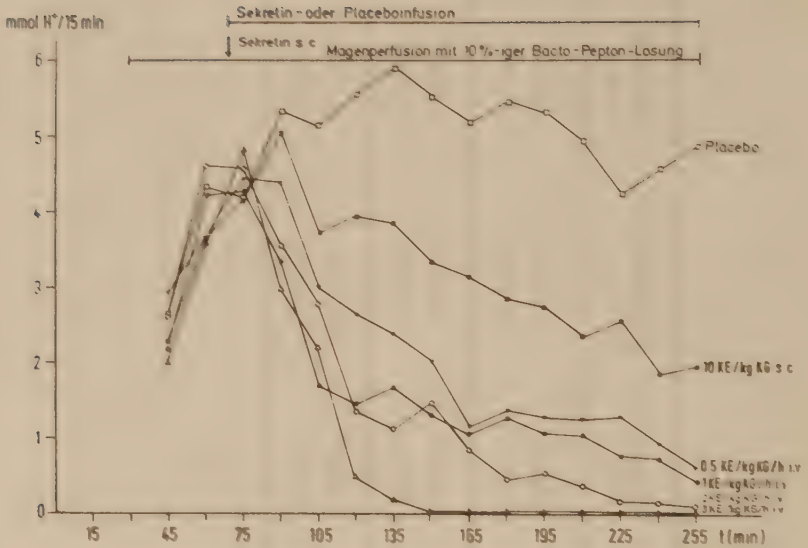


Abb. 2: Wirkung der verschiedenen Dosierungen von synthetischem Sekretin als subcutane Injektion oder intravenöse Infusion auf die peptonstimulierte Magensäuresekretion (Medianwertdarstellung).

Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben läßt sich ab dem Zeitpunkt 120 Minuten ein statistisch signifikanter Unterschied gegen Placebo erheben ($p < 0,01$). Der Vergleich der Kurvenverläufe nach Mantel-Haenszel (72) zeigt gegenüber Placebo eine statistische Signifikanz ($p < 0,01$). (siehe Tab. 3 und 4).

Die Dosis von 0,5 KE/kg KG/h i.v. bewirkte während der ersten 15 Minuten nach Beginn der Infusion keine eindeutige Veränderung der Säuresekretion. Bis zur 35. Minute nach Medikamentengabe fällt die Säuresekretion etwas rascher ab als dies bei der subcutanen Gabe zu verzeichnen war (3,0 mmol H⁺/15 min. in der 105. Minute). Zu diesem Zeitpunkt läßt sich gegen Placebo kein statistisch sig-

Tabelle 3: Statistischer Vergleich der peptonstimulierten Magensäuresekretion bei Gabe von synthetischem Sekretin mit Hilfe des Wilcoxon-Tests.

H ⁺ -Sekretion (mmol H ⁺ /15 min.)		
Signifikanzprüfung der Einzelzeitpunkte (Wilcoxon-Test)		
Dosierung	Zeitpunkt	Signifikanz
10 KE/kg KG s.c. gegen Placebo i.v. ab 120 Min.		p < 0,01
0,5 KE/kg KG/h i.v. gegen Placebo i.v. ab 120 Min.		p < 0,01
1 KE/kg KG/h i.v. gegen Placebo i.v. ab 105 Min.		p < 0,01
2 KE/kg KG/h i.v. gegen Placebo i.v. ab 90 Min.		p < 0,01
3 KE/kg KG/h i.v. gegen Placebo i.v. ab 90 Min.		p < 0,01

nifikanter Unterschied erheben. Erst ab dem Zeitpunkt 120 Minuten ist, wie unter der subcutanen Anwendung von 10 KE/kg KG, die Supprimierung der sezernierten Säure gegen Placebo signifikant unterschiedlich (Wilcoxon-Test, $p < 0,01$). Im weiteren Testverlauf hatte die Infusion von 0,5 KE/kg KG/h eine stärker hemmende Wirkung als subcutan appliziertes synthetisches Sekretin. Zum Ende des Versuchs konnte eine mediane Supprimierung auf 0,6 mmol H⁺/15 min. erreicht werden. Der statistische Vergleich der Kurvenverläufe nach Mantel-Haenszel (72) zeigt einen signifikanten Unterschied gegenüber 10 KE/kg KG subcutan und Placebo. Die Dosissteigerung auf 1 KE/kg KG/h intravenös führte kurz nach dem Start der Infusion zu einem stärkeren Absinken der Säuresekretion als unter den bisher beschriebenen Dosierungen zu beobachten war. Innerhalb der ersten 35 Minuten kam es zu einer starken

Tabelle 4: Statistischer Vergleich der peptonstimulierten Magensäuresekretion bei Gabe von synthetischem Sekretin mit Hilfe des Mantel-Haenszel-Tests.

H ⁺ -Sekretion (mmol/15 min.)					
Signifikanzprüfung der Verlaufskurven (Mantel-Haenszel-Test)					
Dosierung				Signifikanz	Chi- quadrat
10	KE/kg KG	s.c. gegen Placebo	i.v.	p < 0,01	34,3
0,5	KE/kg KG/h	i.v. gegen 10 KE/kg KG	s.c.	p < 0,01	8,67
1	KE/kg KG/h	i.v. gegen 0,5 KE/kg KG/h	i.v.	p < 0,05	4,52
2	KE/kg KG/h	i.v. gegen 1 KE/kg KG/h	i.v.	n.s.	2,53
3	KE/kg KG/h	i.v. gegen 2 KE/kg KG/h	i.v.	p < 0,01	6,85

Supprimierung auf im Median 1,7 mmol H⁺/15 min. Dies entspricht einer Hemmung auf etwa ein Drittel des Ausgangswertes (entspricht 5,11 mmol H⁺/15 min. bei 105 Minuten unter Placebo i.v.). Der Wilcoxon-Test zeigt bereits ab diesem Zeitpunkt (105. Minute) eine statistisch signifikant stärkere Hemmung der Säuresekretion gegenüber Placebo (p < 0,01). Der weitere Kurvenverlauf ist flacher und weist eine konstante, leichte Abnahme der Säuresekretion auf, die am Ende einen medianen Wert von 0,4 mmol H⁺/15 min. aufweist. Vergleicht man diesen Wert gegen den entsprechenden Wert unter Placebogabe zum Zeitpunkt 255 Minuten (entspricht 4,85 mmol H⁺/15 min.), so kann man eine mediane Abnahme der Säuresekretion um ca. 67 % errechnen. Der Kurvenverlauf ist nach Mantel-Haenszel

gegenüber Placebo statistisch auffällig ($p < 0,05$), jedoch nicht signifikant verschieden.

Bei einer Dosierung von 2 KE/kg KG/h i.v. kommt es sofort nach Beginn der Sekretininfusion zu einer stärkeren Abnahme der Säuresekretion als unter allen vorgenannten Konzentrationen. Innerhalb der ersten 15 Minuten nach Beginn der Sekretininfusion sinkt die sezernierte Säuremenge auf einen Wert von 3,55 mmol H^+ /15 min. (bei 90 Minuten), im nächsten 15-Minutenintervall auf 2,76 mmol H^+ /15 min. ($\bar{x}$). Die statistische Auswertung ergibt bereits ab dem Zeitpunkt 90 Minuten, also 20 Minuten nach dem Start der Infusion eine signifikante Differenz gegenüber Placebo (Wilcoxon-Test, $p < 0,01$). Im weiteren Versuchsfortgang zeigt sich ein flacherer Kurvenverlauf, wobei aber eine stärkere Hemmung der Säuresekretion als unter allen vorgenannten Dosierungen zu erkennen ist. Zum Ende des Versuchs erreichte die sezernierte Säuremenge mit 0,11 mmol H^+ /15 min. ihren niedrigsten Wert. Der Kurvenverlauf ist gegenüber Placebo und 0,5 KE/kg KG/h i.v. und 10 KE/kg KG subcutan statistisch signifikant ($p < 0,01$, Mantel-Haenszel-Test); gegenüber der Dosierung von 1 KE/kg KG/h i.v. aber nicht.

Die Supprimierung der Säure ist bei der Höchstdosis von 3 KE/kg KG/h i.v. am stärksten. Beginnend mit einer steilen Abnahme kurz nach Infusionsstart sinkt die sezernierte Säuremenge von 4,83 mmol H^+ /15 min. (70. Minute) auf 2,98 mmol H^+ /15 min. nach 15 Minuten und 2,2 mmol H^+ /15 min. nach 30 Minuten auf einen Wert von 0,1 mmol H^+ /15 min. nach 75 Minuten. Der statistische Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ergibt wie unter 2 KE/kg KG/h i.v. 20 Minuten nach Infusionsbeginn (90. Minute) einen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo ($p < 0,01$). Diese starke Supprimierung hält während der gesamten Versuchsdauer an. Nach Mantel-Haenszel (72) ist der Kurvenverlauf gegen alle anderen Dosierungen statistisch signifikant ($p < 0,01$), also auch gegen-

über 1 KE/kg KG/h und 2 KE/kg KG/h i.v..

Die Unterschiede zwischen den Verlaufskurven für die einzelnen Dosierungen von synthetischem Sekretin und Placebo sind evident. Bis auf 2 KE/kg KG/h versus 1 KE/kg KG/h und 1 KE/kg KG/h gegen 0,5 KE/kg KG/h i.v. zeigen alle anderen Kurven signifikante Unterschiede (Vergleiche Tab. 4). Der Vergleich der Einzelwerte gegeneinander (Wilcoxon-Test) zeigt eine mit steigender Dosierung signifikant früher einsetzende Wirkung von synthetischem Sekretin. Bei Gabe von 10 KE/kg KG synthetischen Sekretins subcutan sowie bei Perfusion von 0,5 KE/kg KG/h ergibt sich ab der 120. Minute eine statistische Signifikanz gegenüber Placebo ($p < 0,01$). Diese statistische Signifikanz kann man bei 1 KE/kg KG/h i. v. gegenüber Placebo schon ab 105 Minuten erkennen, bei 2 KE/kg KG/h i.v. und 3 KE/kg KG/h i.v. dagegen schon ab der 90. Minute (vergleiche Tab. 3). Insgesamt läßt sich für die Hemmung der Magensäuresekretion eine Dosiswirkungs-beziehung von synthetischem Sekretin nachweisen. Diese ist unter subcutaner Anwendung am geringsten, aber bereits signifikant, und nimmt mit steigenden intravenösen Dosierungen signifikant zu.

4.1.2.0. Gesamtsäureverhalten

Vergleicht man die gesamte, über drei Stunden (75. Minute bis 255. Minute) unter den verschiedenen Dosierungen synthetischen Sekretins sezernierte Säuremenge gegenüber Placebo (entspricht 100 %), so läßt sich feststellen, daß es unter subcutaner Gabe von 10 KE/kg KG synthetischen Sekretins zu einer Hemmung der Säuresekretion um 38 % kommt. Die sezernierte Gesamtsäuremenge beträgt hierbei unter subcutaner Gabe synthetischen Sekretins 39,62 mmol H^+ /3 Stunden und bei Placebogabe 64,14 mmol H^+ /3 Stunden (Tab. 5). Die Infusion von 0,5 KE/kg KG/h bzw. 1 KE/kg KG/h erbringen eine Hemmung der Gesamtsäure von 55 % bzw. 67 % (sezernierte Gesamtsäuremenge

Tabelle 5: Zusammenstellung der über den Zeitraum von 3 Stunden gemessenen gesamten Magensäuresekretion (Mittelwert $\pm$ SEM).

Gesamtssäure

(90 - 255 Min.)

(mmol H⁺/3 h)

Placebo	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	64,14	39,62	28,99	21,28	15,89
$\pm$ SEM	7,88	8,64	6,45	5,57	4,22
					2,49

mmol H⁺/3 Std.

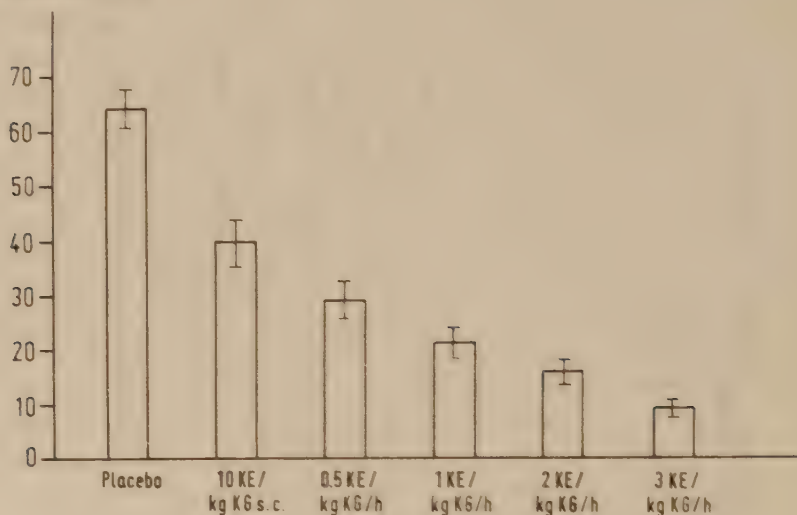


Abb. 3: Histogramme der über die Versuchsdauer von drei Stunden gemessenen gesamten Magensäuresekretion (Mittelwert $\pm$ SEM) bei subcutaner Injektion oder intravenöser Infusion von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.

28,99 mmol H⁺/3 Stunden bzw. 21,28 mmol H⁺/3 Stunden (siehe auch Abb. 3)). Die höheren Dosierungen von 2 KE/kg KG/h und 3 KE/kg KG/h i.v. supprimieren die sezernierte Säuremenge auf 75 % und 85 % in der Höchstdosis (die über 3 Stunden gemessene Säuresekretion beträgt hierbei 15,89 bzw. 9,32 mmol H⁺/3 Stunden).

4.1.3.0. Serumgastrinverhalten

Die Serumgastrinwerte konnten nur von 9 Probanden in die Auswertung aufgenommen werden, da die Meßwerte einer Versuchsperson unter der methodischen Nachweisgrenze lagen.

Die Medianwerte der Nüchterngastrinkonzentration aller Probanden (vor Beginn der Perfusion des Magens mit Bacto-Pepton-Lösung, also in der Zeit von 0 Minuten bis 30 Minuten (Tab. 1)) bewegten sich bei allen Versuchen zwischen 3 pg/ml und 7 pg/ml. Diese Werte sind statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$). Nach Beginn der Magenperfusion mit 10 %-iger Bacto-Pepton-Lösung stiegen die Gastrinwerte bei allen Tests 45 Minuten nach Versuchsbeginn auf 43 pg/ml bis 76 pg/ml an (siehe Abb. 4).

Unter Placebogabe pendelte sich der Gastrinwert nach einem Wert von 45 pg/ml ($\bar{x}$) bei 45 Minuten für die Dauer des Versuchs zwischen Werten von 50 pg/ml ein, und betrug 180 Minuten nach Infusionsbeginn 72 pg/ml ($\bar{x}$) (siehe Tab. 6). Die subcutane Injektion von 10 KE/kg KG

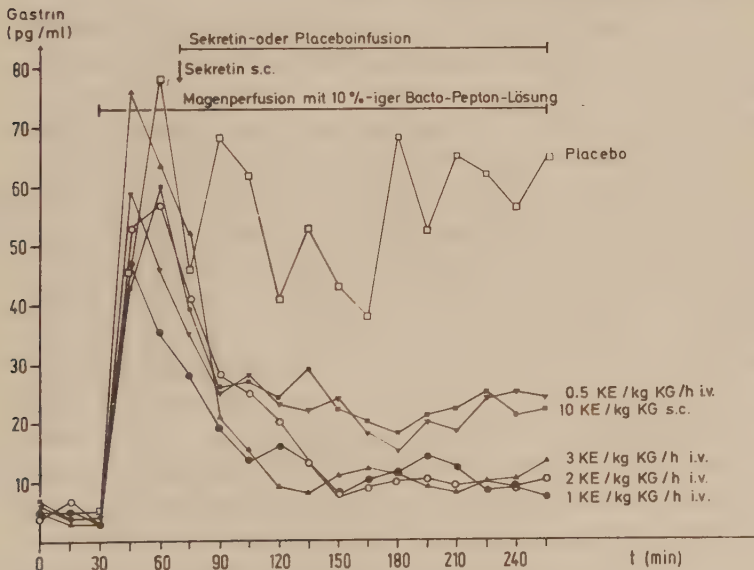


Abb. 4: Wirkung von synthetischem Sekretin als subcutane Injektion oder intravenöse Infusion auf die Serumgastrinkonzentration (Medianwertdarstellung) an neun gesunden Probanden.

führte zu einem Absinken der Gastrinkonzentration auf 27 pg/ml 35 Minuten nach der Injektion, um dann bis zum Ende des Versuchs auf 22 pg/ml abzufallen (Tab. 7). An den Zeitpunkten 150, 180 und 195 Minuten läßt sich gegen Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ($p < 0,01$ Wilcoxon-Test).

Nach Infusion von 0,5 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins kam es zu einem ähnlich starken Abfall, der 95 Minuten nach Infusionsbeginn (165. Minute) zu einem Tiefstwert von 18 pg/ml ($\tilde{x}$) führte, um dann wieder leicht anzu- steigen (195. Minute auf 20 pg/ml). Während der letzten 60 Minuten folgte eine weitere Zunahme auf einen Endwert von 24 pg/ml. Hierbei tritt nach 120 Minuten an allen folgenden Zeitpunkten außer bei 165, 210 und 240 Minuten ein statistisch signifikanter Unterschied gegen Placebo auf ($p < 0,01$, Wilcoxon-Test).

In diesem Konzentrationsbereich bewegte sich das Serumgastrinverhalten bei Gabe von 1 KE/kg KG/h intravenös. Hier kam es von 13 pg/ml in der 105. Minute zu einem ständigen Absinken auf einen Endwert von 7 pg/ml in der 255. Minute ($\tilde{x}$). Zu den Zeitpunkten 120, 150, 165, 180 und 255 Minuten nach Versuchsbeginn läßt sich gegen Placebo eine statistisch signifikante Abnahme der Gastrinkonzentration verzeichnen (Wilcoxon-Test, $p < 0,01$).

Unter Gabe von 2 KE/kg KG/h i.v. kam es 35 Minuten nach Anlegen der Infusion zu einem Wert von 25 pg/ml ($\tilde{x}$). Im weiteren Versuchsverlauf nahm die Gastrinkonzentration ständig ab, um zum Ende des Tests einen Wert von 10 pg/ml zu erreichen. Die höchste Dosierung von 3 KE/kg KG/h i.v. brachte eine mit den anderen intravenösen Dosierungen vergleichbare Abnahme der Gastrinkonzentration, wobei es 65 Minuten nach Beginn der Substanzgabe zu einem Tiefstwert von 8 pg/ml kam. Im weiteren Verlauf resultiert eine ansteigende Tendenz, um dann auf einen Endwert von 13 pg/ml ($\tilde{x}$) abzusinken.

Bei Gabe von 2 KE/kg KG/h i.v. und 3 KE/kg KG/h i.v. kann man ab 105 Minuten (also 35 Minuten nach Infusionsbeginn)

Tabelle 6: Serumgastrinkonzentration (pg/ml, angegeben als Mittelwert u. SEM) von 9 gesunden Probanden bei subcutaner Injektion oder intravenöser Infusion von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	13,0	10,0	16,0	14,0	9,0	9,0
SEM	6,2	3,7	8,7	7,1	5,0	4,2
$\bar{x}$	19,0	12,0	14,0	12,0	12,0	12,0
SEM	9,6	5,7	5,8	4,8	5,1	7,3
$\bar{x}$	14,0	13,0	15,0	9,0	9,0	11,0
SEM	6,8	6,1	5,9	4,3	5,4	5,7
$\bar{x}$	179,0	176,0	124,0	162,0	128,0	151,0
SEM	75,1	73,6	49,3	83,2	55,8	68,6
$\bar{x}$	138,0	143,0	136,0	161,0	128,0	175,0
SEM	54,8	72,0	65,0	81,4	56,5	86,4
$\bar{x}$	134,0	98,0	99,0	97,0	69,0	111,0
SEM	52,7	47,3	43,5	46,7	28,5	45,1

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	127,0	78,0	78,0	96,0	43,0	74,0
90' SEM	56,6	36,8	38,7	53,6	17,7	36,3
$\bar{x}$	89,0	69,0	72,0	61,0	36,0	52,0
105' SEM	30,3	33,0	34,5	31,5	14,0	25,7
$\bar{x}$	120,0	100,0	55,0	55,0	41,0	48,0
120' SEM	49,7	50,9	26,3	29,2	20,7	27,1
$\bar{x}$	110,0	94,0	49,0	62,0	52,0	49,0
135' SEM	51,0	48,1	21,2	34,7	34,9	29,7
$\bar{x}$	102,0	65,0	39,0	49,0	40,0	34,0
150' SEM	38,4	29,8	16,1	26,8	22,0	19,3
$\bar{x}$	110,0	57,0	42,0	65,0	39,0	47,0
165' SEM	42,2	25,0	16,0	37,3	23,0	28,4
$\bar{x}$	133,0	65,0	49,0	84,0	35,0	54,0
180' SEM	45,8	30,9	21,4	50,2	18,2	33,2

Tabelle 6: Fortsetzung

Zeit (min)	Placebo		10 KE/kg KG		0,5 KE/kg KG/h		1 KE/kg KG/h		2 KE/kg KG/h		3 KE/kg KG/h	
	i.v.		s.c.		i.v.		i.v.		i.v.		i.v.	
$\bar{x}$	115,0		56,9		59,0		84,0		39,0		57,0	
195' SEM	37,6		25,0		29,9		48,8		21,2		36,5	
$\bar{x}$	112,0		58,0		48,0		57,0		38,0		54,0	
210' SEM	37,9		27,8		22,7		35,3		21,6		36,9	
$\bar{x}$	90,0		56,0		44,0		51,0		61,0		42,0	
225' SEM	22,0		24,4		19,2		35,5		45,2		25,8	
$\bar{x}$	114,0		69,0		40,0		51,0		32,0		29,0	
240' SEM	44,5		34,8		17,6		30,1		16,3		14,0	
$\bar{x}$	118,0		71,0		38,0		39,0		30,0		31,0	
255' SEM	34,1		36,0		15,0		22,4		15,0		13,9	

Tabelle 7: Statistischer Vergleich der Verlaufskurven der gemessenen Serumgastrinkonzentration mit Hilfe des Mantel-Haenszel-Tests.

Serumgastrinkonzentration (pg/ml)
Signifikanzprüfung der Verlaufskurven (Mantel-Haenszel-Test)

	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.
10 KE/kg KG s.c.	n.s.				
0,5 KE/kg KG/h i.v.	p < 0,01	n.s.			
1 KE/kg KG/h i.v.	p < 0,05	n.s.	n.s.		
2 KE/kg KG/h i.v.	p < 0,01	n.s.	n.s.	n.s.	
3 KE/kg KG/h i.v.	p < 0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

an allen Zeitpunkten, mit Ausnahme bei 225 Minuten einen statistisch signifikanten Unterschied gegen Placebo erkennen, wobei dies bei 105, 135, 165 und 210 Minuten nur für die Dosierung von 2 KE/kg KG/h i.v. gilt ($p < 0,01$). Es läßt sich an verschiedenen Zeitpunkten feststellen, daß die intravenöse Gabe von 1 bis 3 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Gastrinwerte ($\bar{x}$) gegenüber 10 KE/kg KG subcutan injizierten Sekretins führen (bei 120, 135, 150, 240 und 255 Minuten). Die statistische Beurteilung der Verlaufskurve nach Mantel-Haenszel zeigt bei subcutaner Gabe von 10 KE/kg KG keine Signifikanz gegenüber Placebo. Dagegen unterscheiden sich die Gastrinwerte bei allen intravenös angewendeten Sekretindosierungen signifikant von Placebo ($p < 0,01$). Vergleicht man die Verlaufskurven der einzelnen Sekretinkonzentrationen untereinander, so läßt sich in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied aufweisen.

4.2.0.0. Nachbeobachtung nach Abschalten der Sekretininfusion

4.2.1.0. Säureverhalten

Bei vier Probanden wurde in den Dosierungen von 1 KE/kg KG/h und 2 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins i.v. nach Abschalten der Infusion (zum Zeitpunkt 255 Minuten) die Perfusion des Magens mit 10 %-iger Bacto-Pepton-Lösung über 45 Minuten fortgeführt.

Hierbei kam es unter beiden Dosierungen bei zwei Probanden zu einer weiteren Abnahme der Säuresekretion innerhalb der nächsten 15 Minuten, eine Versuchsperson zeigte einen leichten Anstieg und bei der vierten Testperson war die Magensäuresekretion auf Null supprimiert (Abb. 5). 15 Minuten nach Abschalten der Infusion trat in drei Fällen ein Wiederanstieg der Säuresekretion ein, wobei zwei Probanden zum Zeitpunkt 300 Minuten ca. ein Drittel der

zum Zeitpunkt 75 Minuten produzierten Säuremenge wieder erreichten (Abb. 6). Lediglich Proband Nummer 7 erreichte mit Werten um 7 bis 8 mmol H^+ /15 min. etwa zwei Drittel seines Ausgangswertes bei 75 Minuten. Hierzu muß aber gesagt werden, daß diese Versuchsperson mit einer Säuresekretion von 11 mmol H^+ /15 min. zum Zeitpunkt 75 Minuten eine starke Säuresekretion aufwies. Proband Nummer 10 war bei beiden Dosierungen auf Null supprimiert und zeigte erst 30 Minuten nach Abschalten der Infusion einen Wiederanstieg der Säuresekretion, die mit 0,9 mmol H^+ /15 min. ca. ein Drittel ihres Ausgangswerts (bei 75 Minuten) erreichte.

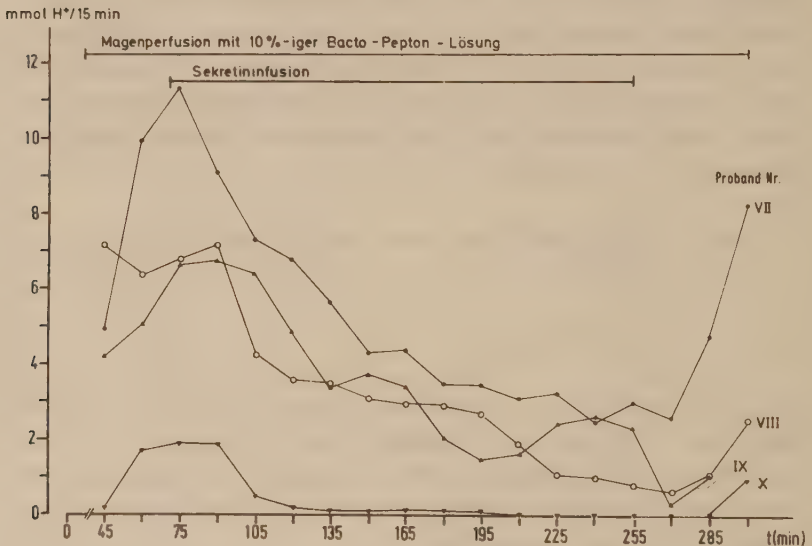


Abb. 5: Messung der peptonstimulierten Magensäuresekretion (Einzelwertdarstellung) an vier gesunden Probanden während und über 45 Minuten nach Beendigung der Infusion von synthetischem Sekretin in einer Dosierung von 1 KE/kg KG/h.

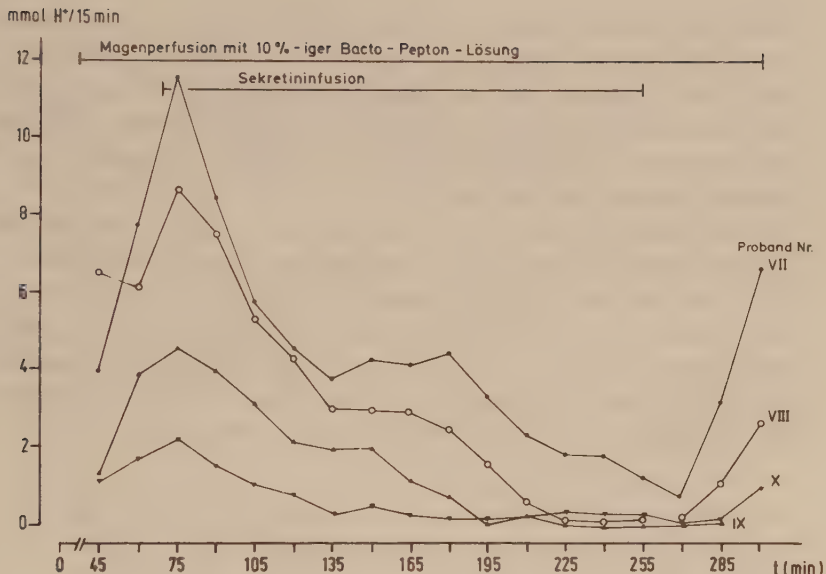


Abb. 6: Messung der peptonstimulierten Magensäuresekretion (Einzelwertdarstellung) an vier gesunden Probanden während und über 45 Minuten nach Beendigung der Infusion von synthetischem Sekretin in einer Dosierung von 2 KE/kg KG/h.

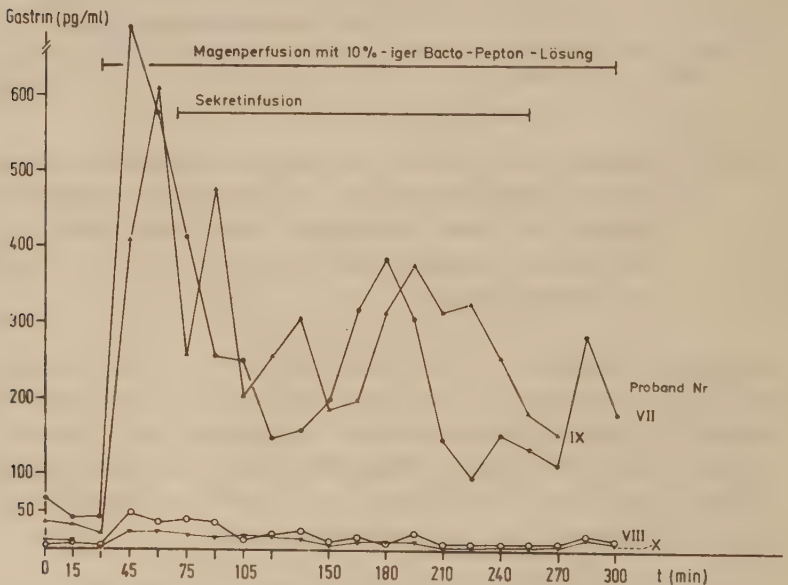
Insgesamt kann man feststellen, daß es unter den Dosierungen von 1 KE/kg KG/h i.v. und 2 KE/kg KG/h i.v. synthetischen Sekretins 15 Minuten bzw. 30 Minuten nach Abschalten der Perfusion zu einem Wiederanstieg der Säuresekretion kommt, wobei es in keinem Fall zum Wiedererreichen der maximal stimulierten Säuresekretion kommt.

4.2.2.0. Serumgastrinverhalten

Zusätzlich wurde bei diesen Probanden über 45 Minuten nach Abschalten der Infusion das Serumgastrinverhalten beobachtet.

Unter der Dosierung von 1 KE/kg KG/h i.v. kam es bei zwei Versuchspersonen, die schon während der Sekretingabe auf Werte von 4 pg/ml (bei 255 Minuten) supprimiert waren, 30 Minuten nach Ende der Perfusion zu einem leichten Anstieg der Serumgastrinkonzentration (auf 14 bzw. 17 pg/ml), die am Ende wieder leicht abfiel.

Proband Nummer 7 zeigte 30 Minuten nach Abschalten der Infusion einen steilen Wiederanstieg der Gastrinkonzentration von 108 pg/ml auf 280 pg/ml (bei 285 Minuten), um in der folgenden Viertelstunde wieder auf 178 pg/ml abzufallen (siehe Abb. 7). Bei der vierten Versuchsperson kam es in den ersten 15 Minuten nach Infusionsende zu einem leichten Absinken, die restlichen Meßwerte fehlen.



-Abb. 7: Messung der Serumgastrinkonzentration (Einzelwertdarstellung) an vier gesunden Probanden während und über 45 Minuten nach Beendigung der Infusion von synthetischem Sekretin in einer Dosierung von 1 KE/kg KG/h.

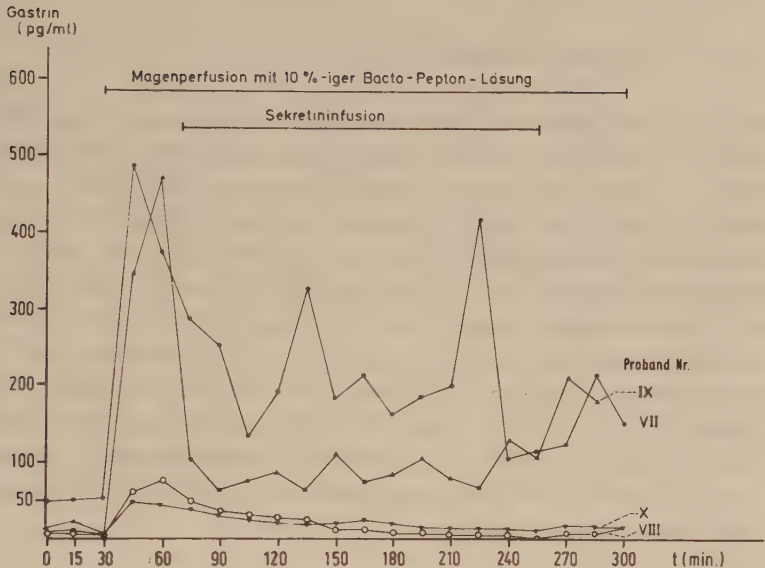


Abb. 8: Messung der Serumgastrinkonzentration (Einzelwertdarstellung) an vier gesunden Probanden während und über 45 Minuten nach Beendigung der Infusion von synthetischem Sekretin in einer Dosierung von 2 KE/kg KG/h.

Die Dosis von 2 KE/kg KG/h i.v. zeigte in zwei Fällen praktisch keine Veränderung des Serumgastrinverhaltens, während es bei den Probanden 7 und 9 15 bzw. 30 Minuten nach Ende der Perfusion zu einem Wiederanstieg von 100 pg/ml auf Werte um 200 pg/ml kam, die zum Ende des Versuchs wieder leicht absanken (Abb. 8). Bei beiden Versuchspersonen lagen zum Zeitpunkt 45 Minuten bereits relativ hohe Gastrinkonzentrationen (350 pg/ml bis 480 pg/ml) vor.

Insgesamt kann man in zwei Fällen einen leichten Anstieg der Serumgastrinkonzentration erkennen. Ein Anhalt für eine Dosiswirkungsbeziehung läßt sich nicht nachweisen.

4.3.0.0. Blutdruck- und Pulsverhalten

4.3.1.0. Blutdruckverhalten

Während der gesamten Versuchsdauer wurde zu acht verschiedenen Zeitpunkten (siehe Tab. 1) das Blutdruckverhalten kontrolliert. Die systolischen Druckwerte bewegten sich hierbei, wie aus Abb. 9 ersichtlich, bei allen Versuchen und allen Dosierungen synthetischen Sekretins in einem mittleren Bereich von 112 mm Hg bis 125 mm Hg (Tab. 8). Die diastolischen Druckwerte ($\bar{x}$) lagen stets zwischen 70 mm Hg und 83 mm Hg. Hieraus läßt sich erkennen, daß weder durch subcutane Gabe von 10 KE/kg KG noch durch Infusion von synthetischem Sekretin in steigenden Dosierungen eine Beeinflussung des Blutdruckverhaltens erfolgt. Auf eine statistische Auswertung wurde auf Grund dieser Ergebnisse verzichtet.

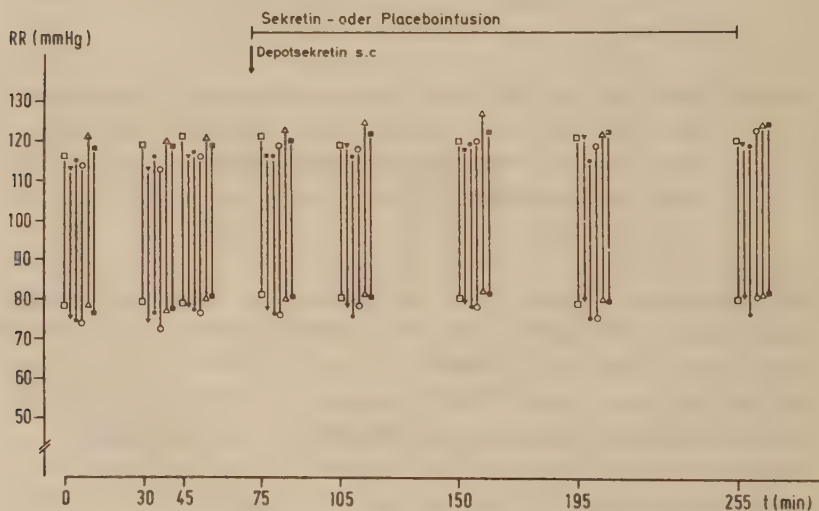


Abb. 9: Verhalten des arteriellen Blutdrucks (Mittelwertdarstellung) bei subcutaner Injektion oder intravenöser Infusion von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.

Tabelle 8: Kontrolle des arteriellen Blutdrucks (mm Hg, angegeben als Mittelwert u. SEM) bei subcutaner Injektion oder intravenöser Infusion von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	115/79	117/77	112/76	114/76	113/75	120/79
SEM	3,3 2,2	2,8 1,5	3,2 1,8	3,5 1,9	4,0 2,1	4,3 2,0
$\bar{x}$	118/80	118/78	112/75	115/77	112/73	119/78
SEM	2,9 1,6	2,5 2,3	2,5 2,4	3,0 2,2	3,4 2,4	4,9 3,2
$\bar{x}$	120/80	118/81	115/79	116/78	115/77	120/81
SEM	3,3 2,6	2,9 2,4	2,5 2,5	4,0 2,2	4,3 2,8	5,5 3,4
$\bar{x}$	120/82	119/81	115/78	115/77	118/77	122/81
SEM	3,7 2,5	2,6 2,4	3,6 2,5	4,1 2,7	4,4 3,4	5,2 3,5

Tabelle 8: Fortsetzung

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG S.C.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	118/81	121/81	118/79	115/76	117/79	124/82
105' SEM	3,2 1,9	3,5 2,7	3,2 2,8	4,2 3,4	4,5 3,1	5,0 3,0
$\bar{x}$	119/81	121/82	117/80	118/79	119/79	126/83
150' SEM	4,0 2,8	4,2 2,6	4,2 3,4	4,4 3,2	3,4 2,6	5,6 3,3
$\bar{x}$	120/80	121/80	120/81	114/76	118/76	121/81
195' SEM	3,8 3,4	4,6 3,4	4,1 2,8	4,2 3,5	5,0 3,7	4,6 3,5
$\bar{x}$	119/81	123/82	118/82	118/77	122/82	123/82
255' SEM	3,5 2,6	4,5 3,2	3,8 2,7	3,3 2,9	3,3 3,0	4,7 2,4

4.3.2.0. Kontrolle der Herzfrequenz

Analog mit dem Blutdruck wurde die Herzfrequenz anhand des Radialispulses gemessen. Unter Placebogabe bewegte sich die Frequenz in einem mittleren Bereich zwischen 70 und 76 Herzschlägen pro Minute (siehe Abb. 10 und Tab. 9). Der statistische Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen erbrachte bei Gegenüberstellung von 2 KE/kg KG/h i.v. gegenüber Placebo bei 195 Minuten, bei 3 KE/kg KG/h gegenüber Placebo in der 150. Minute und bei 1 KE/kg KG/h versus 10 KE/kg KG subcutan in der 255. Minute einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,01$). An allen anderen Meßpunkten besteht keine statistische Signifikanz zwischen den verschiedenen Dosierungen synthetischen Sekretins.

Puls (P/min)



Abb. 10: Bestimmung der Herzfrequenz (Mittelwertdarstellung) bei subcutaner Injektion oder intravenöser Infusion von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.

Tabelle 9: Kontrolle der Herzfrequenz (P/min., angegeben als Mittelwert u. SEM) bei subcutaner Injektion oder intravenöser Infusion von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	76	76	76	72	73	72
0' SEM	2,1	2,6	1,6	2,2	2,4	2,3
$\bar{x}$	72	76	72	70	69	70
30' SEM	2,3	1,7	1,4	2,3	1,5	2,5
$\bar{x}$	70	70	71	67	69	68
45' SEM	1,9	2,3	1,9	2,9	1,4	2,4
$\bar{x}$	70	70	71	71	72	74
75' SEM	1,7	2,3	1,7	2,7	2,2	2,2
$\bar{x}$	72	70	72	77	74	79
105' SEM	2,0	1,5	1,7	8,9	1,4	4,2
$\bar{x}$	70	69	72	76	75	78
150' SEM	1,4	2,0	1,9	3,6	1,3	2,2

Tabelle 9: Fortsetzung

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	72	73	76	77	79	77
SEM	1,6	1,5	1,5	2,2	1,0	2,4
$\bar{x}$	73	72	78	81	79	79
SEM	2,6	1,8	1,9	2,1	2,4	2,8

4.4.0.0. Kaliumkonzentration im Serum

Die Serumkaliumkonzentration wurde zu Beginn und am Ende der Sekretionsstudien (nach 255 Minuten) gemessen (Tab. 1) und bei jedem Probanden Anfangs- und Endwert untereinander verglichen. Unter Placebogabe läßt sich bei 9 Probanden keine wesentliche Veränderung der Serumkaliumkonzentration erkennen (die Kaliumkonzentration liegt im Bereich von 4,2 bis 4,8 mval/l). Lediglich in einem Fall kommt es zu einem Absinken von 4,4 mval/l auf 3,7 mval/l zum Ende des Versuchs, wie aus Abb. 11 zu ersehen ist.

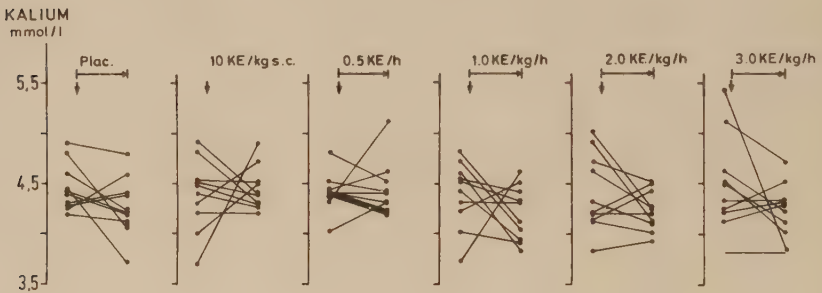


Abb. 11: Kaliumkonzentration im Serum (Einzelwertdarstellung) vor und 3 Stunden nach Beginn der Gabe von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.

Auch die subcutane Injektion von 10 KE/kg KG führt zu keinen Änderungen des Kaliumverhaltens. Lediglich bei einer Versuchsperson wurde ein niedriger Anfangswert von 3,7 mval/l gemessen, der während des Tests auf einen Endwert (255. Minute) von 4,9 mval/l anstieg. Die intravenöse Verabreichung von synthetischem Sekretin in steigenden Dosierungen von 0,5 KE/kg KG/h bis 3 KE/kg KG/h per Infusionem zeigt in keinem Fall eine wesentliche Beeinflussung des Serumkaliumverhaltens (siehe auch Tab. 10). Lediglich in

Tabelle 10: Kaliumkonzentration im Serum (mmol/l, angegeben als Mittelwert u. SEM) vor und 3 Stunden nach Beginn der Gabe verschiedener Dosierungen synthetischen Sekretins.

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
0' $\bar{x}$	4,5	4,4	4,4	4,4	4,4	4,5
SEM	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
255' $\bar{x}$	4,3	4,4	4,4	4,2	4,2	4,2
SEM	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

der Höchstdosis von 3 KE/kg KG/h i.v. kommt es bei einem Probanden zu einer Abnahme der Kaliumkonzentration auf 3,8 mval/l, wobei aber zu Beginn des Versuchs von einem leicht erhöhten Wert (5,4 mval/l zum Zeitpunkt Null Minuten) ausgegangen wurde.

Im Vergleich der Basalwerte gegeneinander läßt sich bei keiner der genannten Dosierungen ein signifikanter Unterschied angeben ($p < 0,01$); lediglich bei intravenöser Anwendung von 0,5 KE/kg KG/h läßt sich gegen 1 KE/kg KG/h am Ende des Versuchs eine statistisch signifikante Erhöhung des Kaliumspiegels erkennen ($p < 0,01$).

Bei keiner der angewendeten Dosierungen läßt sich gegen Placebo ein signifikanter Anstieg oder Abfall der Serumkaliumkonzentration erkennen; das heißt, daß es unter den verschiedenen Dosierungen zu keiner Beeinflussung der Serumkaliumkonzentration kommt.

4.5.0.0. Natriumkonzentration im Serum

In allen Tests wurde die Natriumkonzentration im Serum zu Beginn und am Ende des Versuchs (nach 255 Minuten) bestimmt. Intravenöse Placebogabe führte in einem Fall zu einem starken Anstieg der Serumnatriumkonzentration von 144 mval/l auf 151 mval/l. Bei allen anderen Probanden ist lediglich ein mittlerer Anstieg um 2 mval/l bis zum Ende des Versuchs zu verzeichnen (siehe Abb. 12 und Tab. 11). Die subcutane Injektion von 10 KE/kg KG synthetischen Sekretins führte nur bei zwei Versuchspersonen zu Anstiegen von 145 mval/l auf 152 mval/l nach 255 Minuten. Der statistische Vergleich der Endwerte gegen die Basalwerte (Wilcoxon-Test, $p < 0,01$) zeigt weder unter Placebogabe noch bei subcutaner Anwendung von 10 KE/kg KG synthetischen Sekretins einen signifikanten Anstieg des Serumnatriums.

Die Infusion von Sekretin in steigenden Dosierungen führte bereits bei der geringsten Dosis von 0,5 KE/kg KG/h zu einem mittleren Anstieg der Natriumkonzentra-

Tabelle 11: Natriumkonzentration im Serum (mmol/l, angegeben als Mittelwert u. SEM) vor und 3 Stunden nach Beginn der Gabe verschiedener Dosierungen synthetischen Sekretins.

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	145,1	143,6	143,2	143,3	142,8	143,7
SEM	1,2	0,8	0,8	1,2	0,7	0,9
$\bar{x}$	146,8	147,4	148,5	145,2	145,6	146,4
SEM	0,7	1,2	1,1	0,9	0,9	0,7

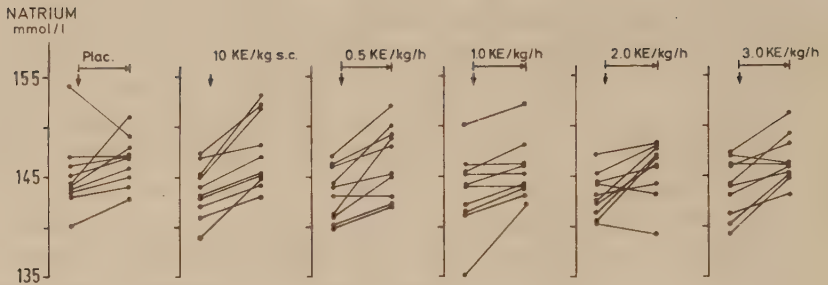


Abb. 12: Natriumkonzentration im Serum (Einzelwertdarstellung) vor und 3 Stunden nach Beginn der Gabe von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.

tion von 143 mval/l auf 147 mval/l. Dieser Anstieg war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Höhere Dosierung bis zu 3 KE/kg KG/h führt zu mittleren Anstiegen der Natriumkonzentration von 143/144 mval/l auf 145/146 mval/l. Bei Betrachten der einzelnen Probanden treten "peaks" bis zu 152 mval/l am Ende des Versuchs auf. Die Statistik zeigt wie schon bei 0,5 KE/kg KG/h auch in den Dosierungen von 1 KE/kg KG/h und 3 KE/kg KG/h i.v. eine signifikante Zunahme der Konzentration des Natriums im Serum zum Ende des Tests ($p < 0,01$).

Insgesamt kann man sagen, daß Placebo und subcutane Gabe von synthetischem Sekretin zu einem nicht signifikanten Ansteigen des Serumnatriums führen, während unter Infusion von Sekretin in steigenden Dosierungen von 0,5 KE/kg KG/h bis 3 KE/kg KG/h i.v. das Serumnatrium signifikant erhöht wird.

4.6.0.0. Serumlipaseverhalten

Bei Beginn des Versuchs, in der 135., der 195. und in

der 255. Minute nach Versuchsbeginn, d.h. 60, 120 und 180 Minuten nach Beginn der Infusion mit synthetischem Sekretin, Placebo oder der subcutanen Injektion von synthetischem Sekretin plus Depotträger wurde die Serumlipasekonzentration gemessen. Unter Placebogabe kam es bei keinem der Probanden während der dreistündigen Infusion zu Anstiegen der Serumlipase, wie aus Abb. 13 zu ersehen

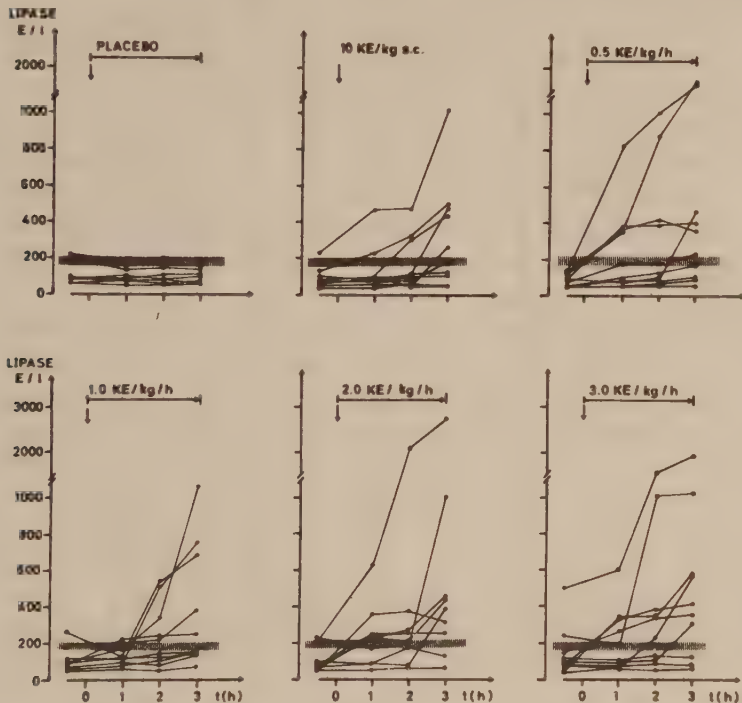


Abb. 13: Serumlipasekonzentration (Einzelwertdarstellung) vor sowie 1, 2 und 3 Stunden nach Beginn der Applikation von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.
(schraffiert: Angabe der oberen Grenze des Normalbereiches)

Tabelle 12: Serumlipasekonzentration (E/l, angegeben als Mittelwert u. SEM) vor sowie 1, 2 und 3 Stunden nach Beginn der Gabe von synthetischem Sekretin.

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
0'						
$\bar{x}$	112,7	95,8	85,4	108,5	114,4	141,9
SEM	18,5	16,9	10,7	20,9	23,0	43,7
135'						
$\bar{x}$	97,9	136,4	244,8	126,2	226,1	212,7
SEM	13,1	45,6	77,1	17,6	52,8	55,6
195'						
$\bar{x}$	107,5	172,0	334,5	235,5	390,9	430,3
SEM	17,6	50,2	115,0	55,6	192,6	156,8
255'						
$\bar{x}$	102,3	327,6	519,9	399,1	645,0	550,3
SEM	13,3	100,1	197,0	120,5	280,6	180,8

ist. Dagegen führte die subcutane Injektion von 10 KE/kg KG synthetischen Sekretins bereits bei fünf Probanden eine Stunde nach Injektion zu pathologischen Anstiegen der Serumlipase (Tab. 12), wobei am Ende des Versuchs Werte von 260 bis zu 1000 E/l erreicht wurden. Die statistische Auswertung läßt 180 Minuten nach der subcutanen Injektion eine signifikante Erhöhung gegenüber Placebo erkennen ($p < 0,01$, Wilcoxon-Test). Bei intravenöser Verabreichung in steigenden Dosierungen traten bereits in der geringsten Dosis von 0,5 KE/kg KG/h bei sechs Versuchspersonen Lipaseanstiege in pathologische Bereiche auf. In vier Fällen kam es bereits eine Stunde nach Beginn der Infusion zu starken Lipaseanstiegen mit Werten zwischen 350 und 820 E/l, die zu diesem Zeitpunkt aber noch keine statistische Signifikanz aufweisen ($p < 0,01$). Am Ende des Versuchs (180 Minuten nach Beginn der Infusion) läßt sich eine statistisch signifikante Lipaseerhöhung ($p < 0,01$) nachweisen. Bei Steigerung der Dosis auf 1 KE/kg KG/h i.v. kommt es bei fünf Versuchspersonen zu Lipaseanstiegen in pathologische Bereiche (mit Werten bis 1200 E/l drei Stunden nach Infusionsbeginn). Hierbei treten gegenüber 0,5 KE/kg KG/h i.v. bereits 120 Minuten nach Infusionsbeginn signifikant höhere Lipasewerte gegenüber Placebogabe auf ($p < 0,01$). Die Infusion der höchsten Dosierungen von 2 KE/kg KG/h und 3 KE/kg KG/h zeigt an je sieben Probanden Lipaseanstiege in pathologische Bereiche, wobei es bereits eine Stunde nach Infusionsbeginn zu signifikant höheren Lipasewerten gegenüber Placebo kommt. In zwei Fällen treten Lipasekonzentrationen über 1000 bis zu 2700 E/l auf.

Beim Vergleich mit dem exakten Test nach Fisher (101) ergibt sich bei 0,5, 2 und 3 KE/kg KG/h intravenös gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter Anstieg der Serumlipasekonzentration ($p < 0,01$).

4.7.0.0. Serumtrypsinverhalten

Die Serumtrypsinkonzentration wurde zu Beginn des Versuchs bzw. eine, zwei und drei Stunden nach Infusionsbeginn von Placebo oder synthetischem Sekretin in steigenden Dosierungen oder Injektion von 10 KE/kg KG plus Depotträger subcutan gemessen. Unter Placebogabe bewegte sich die Trypsinkonzentration während der gesamten Versuchsdauer von 255 Minuten im Bereich zwischen 40 und 300 ng/ml (siehe Abb. 14). Nur in einem Fall kam es 180 Minuten nach Infusionsbeginn zu einem leichten Anstieg in den pathologischen Bereich (bis auf 429 ng/ml). Die subcutane Depotinjektion von 10 KE/kg KG führte in sieben Fällen zu Trypsinanstiegen in pathologische Bereiche ("peak" mit 870 ng/ml). Bei drei Probanden kam es zum Ende des Versuchs bereits wieder zur Abnahme der Trypsinkonzentration, wobei einmal wieder ein im Normbereich liegender Wert erreicht wurde (Tab. 13). Ein statistisch signifikanter Unterschied gegen Placebo (Wilcoxon-Test) läßt sich nicht erheben. Die Infusion von 0,5 KE/kg KG/h führte bei sechs Versuchspersonen zu pathologischen Anstiegen der Serumtrypsinkonzentration, wobei in drei Fällen am Ende des Versuchs Werte über 1000 ng/ml gemessen wurden. Auch bei dieser Dosierung kam es bei drei Probanden bereits eine Stunde nach Infusionsbeginn zu einem Absinken der Trypsinkonzentration (zwei bis in den Normbereich). Nur zum Zeitpunkt 120 Minuten nach Infusionsbeginn läßt sich ein statistisch signifikanter Trypsinanstieg gegenüber Placebo erkennen. Bei intravenöser Gabe von 1 KE/kg KG/h weist die Hälfte der Probanden pathologische Trypsinanstiege im Serum auf. Auch hier kommt es in drei Fällen zum Ende des Tests wieder zu einem leichten Absinken der Trypsinkonzentration, auf Werte zwischen 450 ng/ml und 630 ng/ml. Gegenüber Placebo läßt sich 60 und 180 Minuten nach Infusionsbeginn ein statistisch signifikanter Anstieg zeigen ($p < 0,01$, Wilcoxon-Test). Bei Erhöhung der intravenös verabreichten Sekretindosis auf 2 KE/kg KG/h und 3 KE/kg KG/h zeigten sieben

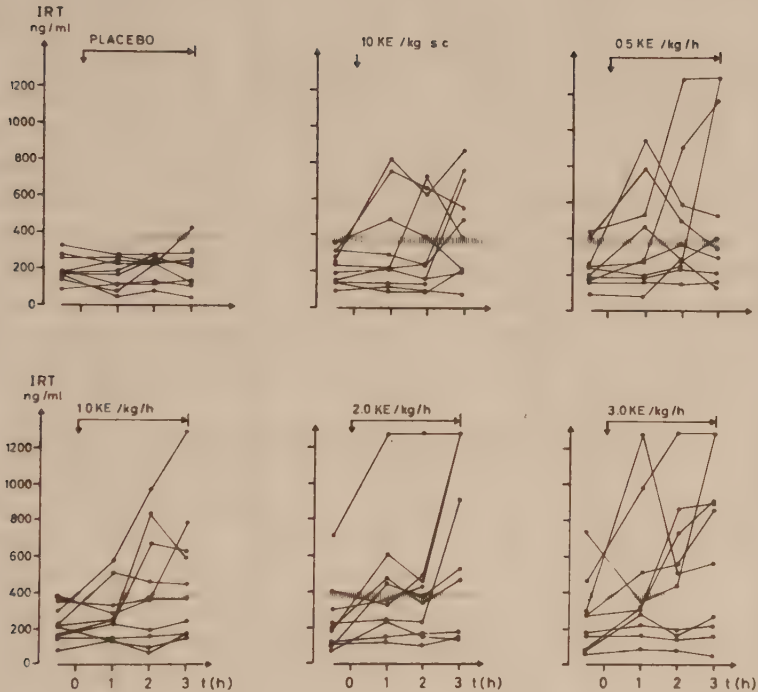


Abb. 14: Konzentrationen von immunreaktivem Trypsin im Serum (Einzelwertdarstellung) vor sowie 1, 2 und 3 Stunden nach Beginn der Applikation von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen.
(schraffiert: Angabe der oberen Grenze des Normalbereichs)

bzw. sechs der zehn Probanden pathologisch erhöhte Trypsinwerte. In drei bzw. zwei Fällen traten Konzentrationserhöhungen über 1000 ng/ml auf. Es kam bei drei bzw. zwei Probanden während der Versuchsdauer zu leichten Abnahmen der Trypsinkonzentration (auf Werte zwischen 350 und 500

Tabelle 13: Konzentration von immunreaktivem Trypsin im Serum (ng/ml, angegeben als Mittelwert u. SEM) vor sowie 1, 2 und 3 Stunden nach Beginn der Gabe von synthetischem Sekretin.

Zeit (min)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG/h s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
$\bar{x}$	192,3	217,0	233,8	224,9	249,9	262,0
SEM	22,4	27,3	35,0	30,1	60,6	65,7
0'						
$\bar{x}$	174,2	333,1	386,6	284,2	428,7	450,4
SEM	26,6	83,5	91,2	48,3	105,9	120,9
135'						
$\bar{x}$	206,9	336,6	480,5	417,2	404,7	492,7
SEM	24,1	80,1	113,1	99,9	106,6	116,8
195'						
$\bar{x}$	214,5	447,3	576,6	483,1	694,4	651,8
SEM	35,7	86,6	149,7	112,5	166,7	145,0
255'						

ng/ml), wobei aber zum Versuchsende in allen Fällen ein erneuter Anstieg resultierte. Gegenüber Placebo läßt sich bei 2 KE/kg KG/h erst 180 Minuten nach Infusionsbeginn eine signifikante Erhöhung des Serumtrypsingehaltes nachweisen ($p < 0,01$), wohingegen die Dosis von 3 KE/kg KG/h bereits 60 Minuten post Infusionem eine statistische Signifikanz gegenüber Placebo aufweist.

Zwischen subcutaner Injektion von 10 KE/kg KG und Infusion von steigenden Dosen synthetischen Sekretins kann man keine statistisch signifikanten Unterschiede erheben. Es kommt unter allen Dosierungen zu pathologischen Anstiegen der Serumtrypsinkonzentration, wobei sich aber eine eindeutige Dosiswirkungsbeziehung nicht erkennen läßt.

4.8.0.0. Bikarbonatverhalten im Serum

Bei drei Probanden wurde zusätzlich zum Zeitpunkt Null Minuten und eine, zwei und drei Stunden nach Beginn der Sekretengabe der Serumbikarbonatspiegel bestimmt. Bei allen Tests lagen die Ausgangswerte im Bereich oder leicht oberhalb der Norm (vgl. Abb. 15). Die Serumbikarbonatkonzentration bewegte sich bei allen Versuchen in diesem Konzentrationsbereich. Es läßt sich daraus keine eindeutige Wirkung des subcutan injizierten oder als Infusion gegebenen, synthetischen Sekretins erkennen. Ein Trend eines Anstiegs oder Abfalls des Serumbikarbonatverhaltens scheint demnach nicht vorhanden zu sein.

4.9.0.0. Gesamteiweiß im Serum

Die Serumeiweißkonzentration lag zu den Zeitpunkten 0 und 45 Minuten bei allen Tests zwischen 6,0 g/100 ml und 6,8 g/100 ml (siehe Abb. 16). Unter Placeboinfusion kam es zu keinem Ansteigen der Serumeiweißkonzentration. Die subcutane Injektion von 10 KE/kg KG synthetischen Sekretins führte zu einem geringen Anstieg von 6,04 g/100 ml vor der Injektion auf 6,39 g/100 ml am Ende des Tests

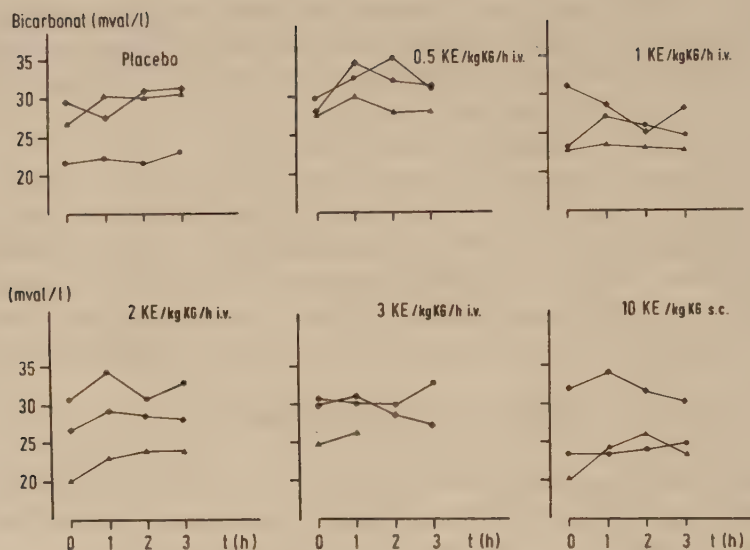


Abb. 15: Serumbikarbonatkonzentration (Einzelwertdarstellung) an 3 gesunden Probanden vor sowie 1, 2 und 3 Stunden nach Beginn der Applikation von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen. (◆: Proband Nr. X, ▲: Proband Nr. IX, ●: Proband Nr. VIII)

(vergleiche Tab. 14). Dieser Anstieg war beim Vergleich mit dem exakten Test nach Fisher nicht signifikant gegenüber Placebo verschieden. Dagegen führte schon die geringste Dosis von 0,5 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins intravenös zu einem Ansteigen der Serumeiweißkonzentration von 6,42 g/100 ml auf 7,10 g/100 ml am Ende des Tests. Die höheren Dosierungen von synthetischem Sekretin von 1 bis 3 KE/kg KG/h i.v. erbrachten in allen Fällen bereits 30 Minuten nach Beginn der Infusion einen deutlichen Anstieg der Serumeiweißkonzentration, der bis

Tabelle 14: Gesamteiweißkonzentration im Serum (g/100 ml, angegeben als Mittelwert u. SEM) vor und zu definierten Zeitpunkten nach Beginn der Gabe von synthetischem Sekretin.

Placebo		10 KE/kg KG	0,5 KE/kg KG/h	1 KE/kg KG/h	2 KE/kg KG/h	3 KE/kg KG/h
i.v.		s.c.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.
0' $\bar{x}$	6,39	6,04	6,42	6,23	6,86	6,68
SEM	0,22	0,11	0,14	0,19	0,16	0,16
45' $\bar{x}$	6,42	5,96	6,14	6,41	6,72	6,51
SEM	0,23	0,12	0,14	0,12	0,19	0,05
135' $\bar{x}$	6,12	6,22	6,84	6,73	7,24	7,21
SEM	0,19	0,07	0,21	0,17	0,15	0,19
195' $\bar{x}$	6,30	6,29	6,97	6,76	7,34	7,46
SEM	0,18	0,10	0,19	0,15	0,16	0,18
255' $\bar{x}$	6,20	6,39	7,10	7,31	7,25	7,43
SEM	0,17	0,13	0,21	0,11	0,99	0,20

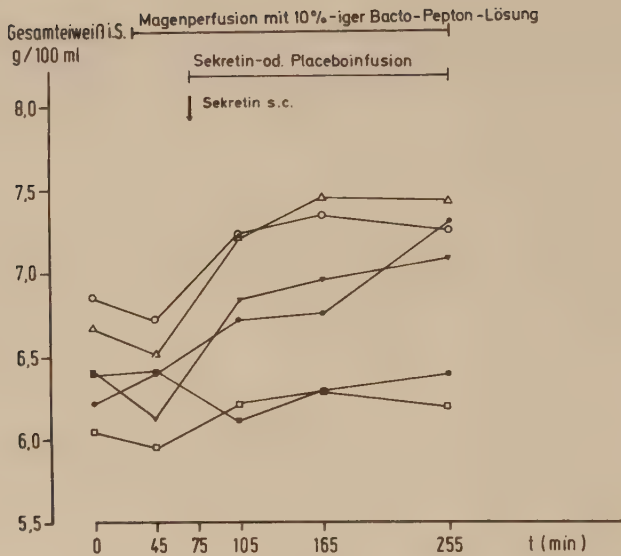


Abb. 16: Gesamteiweißkonzentration im Serum (Mittelwertdarstellung) vor und zu definierten Zeitpunkten nach der subcutanen Injektion oder intravenösen Infusion von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen. (□: Placebo, ▼: 0,5 KE/kg KG/h i.v., ●: 1 KE/kg KG/h i.v., ○: 2 KE/kg KG/h i.v., △: 3 KE/kg KG/h i.v., ■: 10 KE/kg KG s.c.)

zum Ende des Versuchs in allen Fällen zunahm. Die höchsten Eiweißkonzentrationen konnten unter der Dosis von 3 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins i.v. beobachtet werden. Der Vergleich mit dem exakten Test nach Fisher erbrachte für alle Sekretindosierungen intravenös gegenüber Placebo eine statistische Signifikanz, eine Dosiswirkungsbeziehung läßt sich nicht ableiten.

4.10.0.0. Verhalten der Proteinkonzentration und des Peptonvolumens

4.10.1.0. Proteinkonzentration

Während des Versuchsablaufs wurden an acht verschiedenen Zeitpunkten (vergleiche Tab. 1) Peptonproben aus der zur Magenperfusion verwendeten Bacto-Pepton-Lösung entnommen. Vergleicht man die Konzentrationen unter den verschiede-

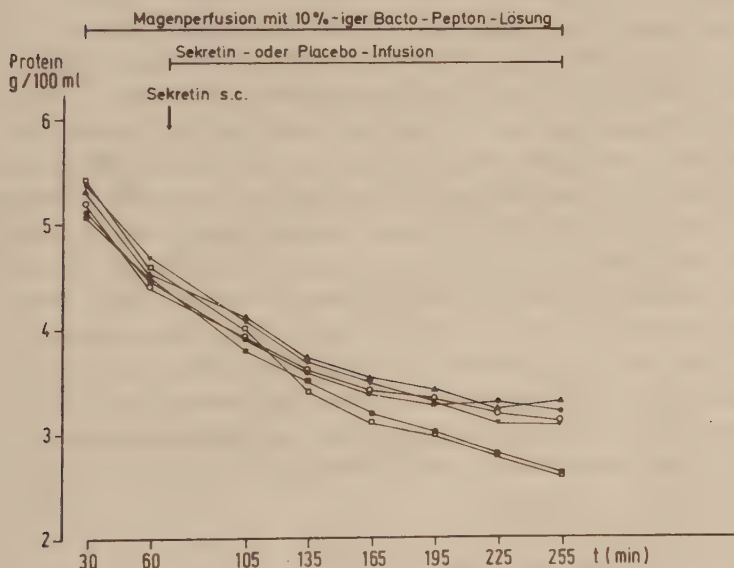


Abb. 17: Proteinkonzentration im aspirierten Magensaftpepton-gemisch (Mittelwertdarstellung) zu definierten Zeitpunkten bei subcutaner Injektion oder intravenöser Infusion von synthetischem Sekretin in verschiedenen Dosierungen. (□ : Placebo, ◄ : 0,5 KE/kg KG/h i.v., ● : 1 KE/kg KG/h i.v., ○ : 2 KE/kg KG/h i.v., △ : 3 KE/kg KG/h i.v., ■ : 10 KE/kg KG s.c.)

nen Dosierungen von synthetischem Sekretin zu den entsprechenden Zeitpunkten, so kann man bei allen Tests, wie aus Abb. 17 ersichtlich, eine Abnahme der Eiweißkonzentration zum Ende des Versuchs feststellen. Unter Placebogabe i.v. kommt es, ausgehend von einer Konzentration von 5,4 g/100 ml ($\bar{x}$) zum Zeitpunkt 30 Minuten zu einem Absinken der Eiweißkonzentration auf einen mittleren Wert von 3,4 g/100 ml eine Stunde nach Beginn der Infusion, und auf einen mittleren Wert von 2,6 g/100 ml zum Ende des Versuchs (255. Minute). Die subcutane Injektion führt nach 60 Minuten zu einer Konzentrationsabnahme von im Mittel 5,4 g/100 ml (30 Minuten) auf 3,5 g/100 ml ($\bar{x}$). Am Ende des Tests sinkt die Eiweißkonzentration wie unter Placebogabe auf im Mittel 2,6 g/100 ml ab. Unter Infusion mit steigenden Dosierungen synthetischen Sekretins läßt sich eine weniger starke Abnahme der Eiweißkonzentration erkennen. Die Werte liegen hierbei eine Stunde nach Beginn der Infusion im mittleren Bereich zwischen 3,6 g/100 ml und 3,7 g/100 ml. Am Ende des Versuchs sieht man unter intravenöser Gabe von 0,5 KE/kg KG/h eine Abnahme auf im Mittel 3,1 g/100 ml, wohingegen die höchste Dosierung von 3 KE/kg KG/h mit einem Eiweißwert von 3,3 g/100 ml ($\bar{x}$) zur geringsten Abnahme der Konzentration führt. Eine einwandfreie Dosisabhängigkeit läßt sich daraus nicht ableiten.

4.10.2.0. Volumen der Peptonlösung

4.10.2.1. Zugabe an Peptonvolumen

Als Peptonzugabe bezeichnet man die zu Beginn jedes Versuchs in den Magen gegebenen 300 ml der Bacto-Pepton-Lösung, hinzugerechnet die während des Testablaufs zusätzlich zugegebenen Volumina. Die stärkste Volumenzugabe erfolgte bei den Placebotests mit im Mittel 463 ml pro Versuch (Tab. 15 und 16). Unter Anwendung von 10 KE/kg KG synthetischen Sekretins als subcutane Depotinjek-

Tabelle 16: Zugabe an Bacto.-Pepton-Lösung (ml, angegeben als Mittelwert u. SEM) während der Sekretionsstudien bei subcutaner Injektion oder intravenöser Infusion von synthetischem Sekretin in unterschiedlichen Dosierungen.

	Placebo		10 KE/kg KG		0,5 KE/kg KG/h		1 KE/kg KG/h		2 KE/kg KG/h		3 KE/kg KG/h	
	i.v.	s.c.	i.v.		i.v.		i.v.		i.v.		i.v.	
$\bar{x}$	463,0	348,0	300,0		330,0		325,0		325,0		325,0	
SEM	59,5	25,2	0,0		13,3		13,4		11,2		11,2	

Tabelle 17: Intragastrische Volumina (ml, angegeben als Mittelwert u. SEM), die am Ende der Sekretionsstudien mit synthetischem Sekretin abgesaugt wurden (entspricht der Textangabe 'Restpepton').

	Placebo		10 KE/kg KG		0,5 KE/kg KG/h		1 KE/kg KG/h		2 KE/kg KG/h		3 KE/kg KG/h	
	i.v.	s.c.	i.v.		i.v.		i.v.		i.v.		i.v.	
$\bar{x}$	405,0	504,0	540,0		516,0		599,0		689,0		689,0	
SEM	25,8	42,5	33,0		36,5		37,5		22,3		22,3	

Tabelle 18: Bestimmung der während der Sekretionsstudien verbrauchten Menge an Peptonlösung (ml, angegeben als Einzel- u. Mittelwerte).

Erklärung der Symbole:

- : vermehrt abgesaugt

+ : vermindert abgesaugt

Proband (Nummer)	Placebo i.v.	10 KE/kg KG s.c.	0,5 KE/kg KG/h i.v.	1 KE/kg KG/h i.v.	2 KE/kg KG/h i.v.	3 KE/kg KG/h i.v.
I	- 200	+ 50	- 250	- 350	- 150	- 140
II	- 200	- 140	- 300	- 350	- 250	- 200
III	- 20	- 290	- 400	- 280	- 320	- 100
IV	- 30	- 200	- 370	- 180	- 300	- 400
V	+ 70	- 350	- 400	- 350	- 240	- 230
VI	- 50	- 200	- 350	- 320	- 150	- 200
VII	+ 550	- 200	- 540	- 100	- 30	- 350
VIII	+ 0	- 80	- 400	- 380	- 300	- 350
IX	+ 380	+ 50	- 350	- 400	- 230	- 130
X	+ 80	- 200	- 350	- 30	+ 100	- 300
$\bar{x}$	+ 58	- 156	- 371	- 274	- 186	- 240

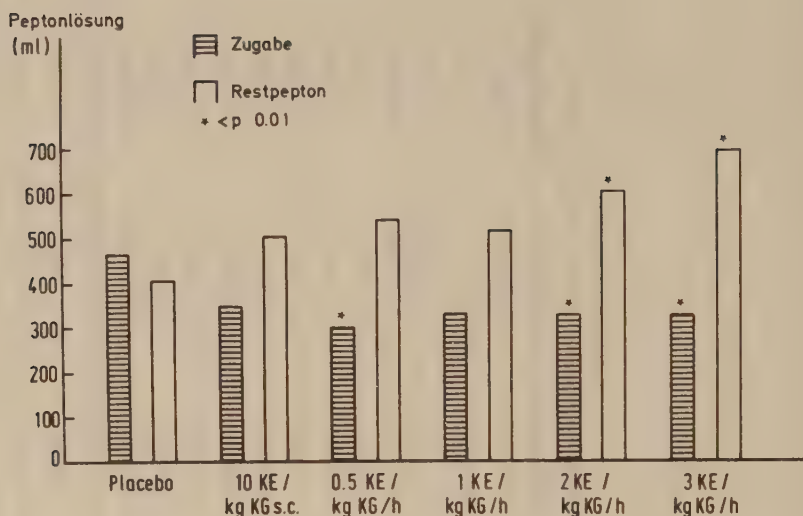


Abb. 18: Mittelwertdarstellung der während der Sekretionsstudien mit synthetischem Sekretin benötigten Volumina an Peptonlösung (angegeben als "Zugabe") und von intragastrischen Volumina, die am Testende abgesaugt wurden (angegeben als "Restpepton"). (*: Angabe der Signifikanz bei statistischem Vergleich der Werte gegen Placebo)

tion wurden im Mittel 348 ml pro Versuch zugegeben. Bei Infusion von synthetischem Sekretin in steigenden Dosierungen kam es unter 0,5 KE/kg KG/h und 1 KE/kg KG/h zu Zugaben von 300 ml bzw. 330 ml ($\bar{x}$) pro Versuch, während bei den höheren Dosierungen von 2 und 3 KE/kg KG/h je 325 ml zugegeben wurden.

Der statistische Vergleich zeigt bei 0,5, 2 und 3 KE/kg KG/h i.v. einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) gegenüber Placebo (vergleiche Abb. 18).

4.10.2.2. Restpeptonvolumina

Am Ende jedes Versuchs wurde das noch im Magen befindliche Peptonvolumen abgesaugt. Nach Placebogabe wurde mit 405 ml pro Versuch ($\bar{x}$) die geringste Restpeptonmenge registriert, während sich bei subcutaner Injektion von 10 KE/kg KG Sekretin im Mittel 504 ml pro Versuch absaugen ließen (Abb. 18). Unter Infusion von synthetischem Sekretin in steigenden Dosierungen konnte vermehrt Volumen abgesaugt werden (bei 0,5 KE/kg KG/h i.v. bereits 540 ml im Mittel). Die unter 2 KE/kg KG/h und 3 KE/kg KG/h i.v. im Mittel gewonnenen Volumina (599 ml bzw. 689 ml) weisen gegenüber Placebo i.v. eine statistische Signifikanz ($p < 0,01$) aus, wie auch aus Tab. 17 ersichtlich ist.

4.10.2.3. Verbrauch an Bacto-Pepton-Lösung

Vergleicht man die Zugabe an Peptonvolumen mit dem am Ende des Tests noch absaugbaren Volumen, so kann man daraus den "Peptonverbrauch" errechnen (Formel siehe 3.2.2.0.). Es zeigt sich, daß es unter Placebogabe i.v. zu einem Volumenverlust von im Mittel 58 ml kommt. Dagegen konnte unter allen verschiedenen Applikationen und Dosierungen synthetischen Sekretins am Testende vermehrt Volumen abgesaugt werden. Die Infusion von steigenden Dosierungen führte zu einer zunehmenden Volumenabsaugung, wobei bei 3 KE/kg KG/h i.v. mit 370 ml ($\bar{x}$) der höchste Wert erreicht wird (Tab. 18).

4.11.0.0. Subjektive Nebenwirkungen

4.11.1.0. Diuresesteigerung

Von Diuresesteigerung wird gesprochen, wenn es während des Versuchs zu starkem Harndrang kam und von den doppelblind untersuchten Probanden eine Zunahme der eige-

nen Urinvolumina nach dem Test bemerkt wurde. Placebogabe i.v. führte bei drei Probanden zu vermehrtem Harn-drang (siehe Tab. 19). Die subcutane Injektion von 10 KE/kg KG synthetischen Sekretins löste bei drei Versuchspersonen während des Versuchsablaufs eine zum Teil starke Diuresesteigerung aus. Die Infusion von synthetischem Sekretin führte in allen Dosierungen (schon in der geringsten Dosis von 0,5 KE/kg KG/h) bei sechs bzw. je sieben Probanden zu zum Teil massiven Steigerungen der Diurese, wobei dies in zwei Fällen sogar zu vorzeitigem Versuchsabbruch führte. Der statistische Vergleich zwischen 0,5 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins i.v. gegenüber Placebo mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests ergab keine statistische Signifikanz, während synthetisches Sekretin in steigenden Dosierungen von 1 bis 3 KE/kg KG/h i.v. gegenüber Placebo statistisch auffällig ist ($p < 0,05$).

4.11.2.0. Stuhlverhalten

Placebogabe i.v. und subcutane Injektion von 10 KE/kg KG löste bei je zwei Probanden zum Ende des Versuchs wässrige Durchfälle aus (Tab. 19). Die Infusion von synthetischem Sekretin führte bereits in der geringsten Dosierung von 0,5 KE/kg KG/h in drei Fällen zu wässrigen Diarrhöen am Ende des Versuchs. In den höheren Dosierungen von 2 und 3 KE/kg KG/h i.v. kam es bei der Hälfte der Probanden zu zum Teil massiven wässrigen Durchfällen, die am Testende und im Verlauf der nächsten 48 Stunden zu vermehrten dünnflüssigen Entleerungen führten (Tab. 19). Der statistische Vergleich der Anzahl der Diarrhöen unter Gabe von 2 und 3 KE/kg KG/h i.v. gegenüber Placebo mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests weist keine Signifikanz auf.

4.11.3.0. Weitere Nebenwirkungen

Zusätzlich wurde unter Sekretingabe von zwei bis drei Probanden das Auftreten von Übelkeit, Hitzegefühl und

Tabelle 19: Nebenwirkungen, die von den Probanden während und nach der Beendigung der Sekretionsstudien angegeben wurden.

	Diurese- steigerung	wässrige Diarrhöen	Übelkeit, Hitze- gefühl, Schwindel	Abbruch	lokale Nebenwirkungen
Placebo i.v.	3/10	2/10	3/10		
10 KE/kg					
KG s.o.	3/10	2/10	0/10		10/10
0,5 KE/kg					
KG/h i.v.	6/10	3/10	3/10	1/10	
1 KE/kg					
KG/h i.v.	7/10	4/10	2/10		
2 KE/kg					
KG/h i.v.	7/10	5/10	3/10	1/10	
3 KE/kg					
KG/h i.v.	7/10	5/10	3/10		

leichtes Schwitzen angegeben. Diese Empfindungen waren meist nur vorübergehend und dauerten in keinem Fall länger als 15 bis 30 Minuten an. In zwei Fällen (bei 0,5 KE/kg KG/h und 3 KE/kg KG/h) kam es zu leichtem Erbrechen, wobei aber die Versuche zu Ende gebracht werden konnten (siehe auch Tab. 19).

4.11.4.0 Lokale Nebenwirkungen von Depotsekretin

Die subcutane Anwendung des Depotpräparates führte bei allen Versuchspersonen während der Injektion zu einem leichten Brennen, das kurz nach der Injektion wieder abklang. Nach 15 bis 30 Minuten bildete sich an der Einstichstelle eine etwa markstückgroße Rötung und Schwellung, die aber am Ende des Versuchs in allen Fällen wieder abgeklungen war (vergleiche auch Tab. 19).

4.12.0.0. Ergebnisse bei einem Einzeltest mit 5 KE/kg KG/h i.v. synthetischem Sekretin

Die anfängliche Versuchsplanung sah als Höchstdosis 5 KE/kg KG/h als Infusion über drei Stunden vor. Diese Dosis wurde an einem Probanden getestet. Hierbei kam es bereits in den ersten 15 Minuten nach Beginn der Infusion zu einer sehr raschen Abnahme der sezernierten Säuremenge von 4,5 mmol H^+ /15 min. (75. Minute) auf 1,41 mmol H^+ /15 min. Dies entspricht einer Supprimierung um ca. 70 %. Die bereits 60 Minuten nach Infusionsbeginn auftretende totale Hemmung der Magensäuresekretion wurde während des restlichen Versuchsablaufs nicht wieder durchbrochen. Der Versuch mußte aber 30 Minuten vor Ende abgebrochen werden, da sich der Proband erbrach und sehr stark schwitzte. Die Herzfrequenz war erhöht (110 pro Minute), der Blutdruck auf Werte um 80/50 mm Hg abgesunken. Nach dem Absetzen der Sekretininfusion erholte sich die Versuchsperson innerhalb weniger Minuten. Zusätzlich kam es zu einer massiven Diuresesteigerung und sofort nach Abbruch

abelle 20: Kontrolle des Magensaftpeptongemisches auf Gallebeimengung (Einzelwertdarstellung) während der Sekretionsstudien.

	Placebo	10 KE/kg	0,5 KE/kg	1 KE/kg	2 KE/kg	3 KE/kg
	i.v.	KG s.c.	KG/h	KG/h	KG/h	KG/h
			i.v.	i.v.	i.v.	i.v.
Probanden-						
anzahl	7/10	7/10	9/10	5/10	5/10	6/10

zu einer einmaligen, wässrigen Diarrhöe, die sich am selben Tag noch einmal wiederholte. Auf Grund dieser starken Nebenwirkungen wurde diese Dosis aus dem Versuchsprogramm gestrichen.

4.13.0.0. Gallebeimengung im Magensaft

Bei allen Versuchen wurde während der gesamten Testdauer darauf geachtet, ob es im umgewälzten Peptonvolumen zu einer Gallebeimengung kam. Hierbei konnte unter Placebogabe und subcutaner Injektion von 10 KE/kg KG synthetischen Sekretins bei sieben Probanden eine gallige Durchmischung der Peptonlösung festgestellt werden. Die Infusion von Sekretin in steigenden Dosierungen führte bei der geringsten Dosis von 0,5 KE/kg KG/h in neun Fällen zu einer Gallebeimengung, in den höheren Dosierungen kam es bei je fünf bzw. sechs Versuchen zu galliger Beimischung zum umgewälzten Peptonvolumen (vergleiche Tab. 20).

4.14.0.0. Blutzucker- und Insulinkonzentration

Während der in einem Einzeltest durchgeführten Gabe der Höchstdosis von 5 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins (siehe auch 4.12.0.0.) wurden ab Versuchsbeginn alle 15 Minuten die Blutzucker- und Insulinkonzentrationen gemessen. Die basalen Blutzuckerwerte bewegten sich hierbei zwischen 90 und 110 mg/100 ml; unter Placebogabe blieben alle Blutzuckerwerte in diesem Meßbereich, auch die Gabe von synthetischem Sekretin in der genannten Dosierung führte zu keinem Anstieg der Blutzuckerkonzentration außerhalb des Normalbereichs. Die gleichzeitige Kontrolle der Insulinkonzentration im Serum ergab ausgehend von einem Basalwert von im Mittel $7\mu\text{E/ml}$ nach Instillation der Peptonlösung in den Magen Maximalwerte von $20\mu\text{E/ml}$. Sowohl Placebogabe als auch die Infusion von 5 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins führten zu einer langsamen Abnahme der Insulinkonzentration auf einen Wert von $5\mu\text{E/ml}$ zum Versuchsende. Insgesamt läßt sich keine Beeinflussung der Blutzucker- und Insulinkonzentration feststellen. Auf eine statistische Auswertung wurde verzichtet.

5.0.0.0. DISKUSSION

Die in unserer Studie angewandten Dosierungen synthetischen Sekretins (10 KE/kg KG als Depotpräparat subcutan und in steigender Dosierung von 0,5 KE/kg KG/h bis 3 KE/kg KG/h als Infusion, HOE 069, Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main) führten zu einer Hemmung der peptonstimulierten Magensäuresekretion, die eine eindeutige Dosiswirkungsbeziehung aufweist (Abb. 2). Unsere Ergebnisse unterstützten eine von Konturek et al. (59) an sechs Patienten mit chronischem Ulcus duodeni durchgeführte Studie, in der natürliches Sekretin vom Schwein (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) in steigenden Dosierungen von 0,25 KE/kg KG/h bis 2 KE/kg KG/h i.v. die peptonstimulierte Magensäuresekretion dosisabhängig supprimierte. Hierbei kam es bereits bei einer Dosis von 0,5 KE/kg KG/h natürlichem Sekretins zu einer signifikanten Supprimierung der Säuresekretion, die bei 2 KE/kg KG/h bis zu 90 % betrug. Auch Konturek et al. (59) verwandten eine Modifizierung der Methode der intragastralen Titration von Fordtran und Walsh (28). Vergleicht man die Hemmung der peptonstimulierten Magensäuresekretion von 0,5 und 1 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins (HOE 069) per Infusionem, die im Mittel 55 % bzw. 67 % betrug, mit dem H_2 -Rezeptorantagonisten Cimetidin in einer Dosierung von 3,0 mg/kg KG i.v. (68), so läßt sich eine gleich starke Supprimierung der Magensäuresekretion feststellen. Das gleiche gilt für die Gabe der antimuskarinisch wirkenden Substanz Pirenzepin intravenös in einer Dosis von 0,3 mg/kg KG. Dagegen läßt sich durch die kombinierte intravenöse Gabe von Pirenzepin und Cimetidin in den genannten Dosierungen sowohl bei Gesunden, als auch bei Patienten mit Ulcera duodeni eine Supprimierung der peptonstimulierten Säuresekretion um ca. 90 % feststellen (68). Im Vergleich zur intravenösen Gabe von synthetischem Sekretin traten keine Nebenwirkungen auf.

Konturek et al. (59) beschrieben eine dosisabhängige Supprimierung der peptonstimulierten Serumgastrinwerte, die bei der höchsten Dosierung von natürlichem Sekretin (2 KE/

kg KG/h) 50 % der Anfangswerte betrug. Auch in unserer Versuchsreihe kam es zu einer Supprimierung der Serumgastrinwerte (Abb. 4); eine eindeutige Dosiswirkungsbeziehung ließ sich hierbei aber nicht nachweisen. Es läge nahe, als Erklärung hierfür eine unterschiedliche biologische Wirkung zwischen natürlichem und synthetischem Sekretin anzunehmen. Dagegen spricht allerdings, was bereits 1979 Lankisch et al. (62) und 1980 Hoppe et al. (47) gezeigt haben, daß beide Substanzen am menschlichen exokrinen Pankreas qualitativ und quantitativ vergleichbare, stimulierende Wirkungen aufweisen. Es bietet sich eher an, die differenten Ergebnisse im abweichenden Versuchsplan zu suchen. Während in unserer Studie die Sekretinkonzentration in jedem Einzeltest konstant gehalten wurde, steigerten Konturek und Mitarbeiter (59) die Sekretindosierung alle 30 Minuten kontinuierlich von 0,25 KE/kg KG/h auf einen Endwert von 2 KE/kg KG/h i.v. Man kann eine sich addierende Wirkung durch die schrittweise Steigerung der Sekretinkonzentration vermuten. Diese Annahme läßt sich stützen durch unsere orientierenden Messungen der Säure- und Gastrinkonzentrationen nach Abschalten der Sekretininfusion (siehe auch 4.2.0.0.); es zeigte sich nämlich eine länger anhaltende supprimierende Wirkung von Sekretin als sie auf Grund der von Lehnert et al. (65, 66) durch Untersuchungen am narkotisierten Hund mit 3,2 Minuten angegebenen biologischen Halbwertszeit von synthetischem Sekretin zu erwarten wäre. Diese kurze Halbwertszeit wurde durch Untersuchungen von Kolts und Mc Guigan (58) im Jahre 1974 bestätigt. Über die Eliminierung des Sekretins liegen bisher nur sehr wenige Studien vor. Als Inaktivierungsort werden neben dem Serum vor allem die Leber und die Niere diskutiert. Von Skillman et al. (105) wurden 1962 die Anwesenheit einer "Sekretinase" in der Leber diskutiert. Chey et al. (17) konnten nachweisen, daß bei Inkubation von synthetischem Sekretin im System der isoliert perfundierten Leber von Ratten, die mit Tetrachlorkohlenstoff vorbehandelt waren, die biologische

Aktivität langsamer abnahm als bei den Kontrolltieren. Neuere Untersuchungen von Lehnert et al. (64) zeigten, daß Sekretin zu einem großen Teil durch die Nieren eliminiert wird. Diese These wird durch Untersuchungen von Curtis et al. (21) an Hunden unterstützt. Über den genauen Wirkungsmechanismus ist noch nichts bekannt. Wir beobachteten in unserer Versuchsreihe bereits in der geringsten intravenösen Dosierung von synthetischem Sekretin unerwartet starke Nebenwirkungen im Sinne von Diuresesteigerung und wässrigen Diarrhöen, die mit steigender Dosierung zunahmen (Tabelle 19). Hierbei traten bereits bei subcutaner Gabe von synthetischem Sekretin in drei Fällen Diuresesteigerungen und in zwei Fällen wässrige Diarrhöen auf, während die Infusion der Substanz schon in der geringsten Dosierung bei sieben der Probanden zu Diuresesteigerungen und bei drei zu wässrigen Durchfällen führte. Bereits 1931 (87) wurde die diuretische Wirkung von unreinen Sekretinextrakten am Hund beschrieben. Da eine Diuresesteigerung nach Pankreatektomie nicht mehr nachweisbar war, wurde ein indirekter renaler Effekt von Sekretin diskutiert. Dies wurde durch eine Studie von Baron et al. (3) unterstützt, der nach Injektion von 1 KE/kg KG/h Sekretin (Lilly) eine signifikant gesteigerte Diurese fand; diese trat aber bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nicht auf. Von Barbezat et al. (2) wurde eine randomisierte Studie an Hunden mit reinem synthetischem Sekretin (Dr. M. Ondetti, Squibb Institut, New Brunswick, New Jersey) durchgeführt; hierbei kam es unter Anwendung von verschiedenen Dosierungen (0,5 bzw. 1 µg/kg KG/min.) zu einem signifikanten Ansteigen der Urinausscheidung. Der genaue Mechanismus dieser diuretischen Wirkung ist nicht bekannt.

Die nach Infusion von synthetischem Sekretin beobachteten Durchfälle (Tabelle 19) werden wahrscheinlich durch eine Steigerung der Hydrocholeresese, der Volumenproduktion des Pankreas und der Brunner'schen Drüsen induziert. Ent-

sprechende Wirkungen pharmakologischer Sekretindosierungen sind beschrieben (29). In zwei Untersuchungen wurde 1968 und 1971 sowohl von natürlichem (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) als auch von synthetischem Sekretin (Squibb Institut, New Brunswick, New Jersey) eine dosisabhängige Steigerung der Gallesekretion nachgewiesen (54, 111). Ein Einfluß von Sekretin auf die Gallenblasenkontraktion konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig nachgewiesen werden (48). Auf die dosisabhängige Zunahme der Sekretion der Brunner'schen Drüsen nach Infusion von synthetischem Sekretin wurde von Stening und Grassmann bereits 1969 hingewiesen (109). Die obengenannte These wird auch unterstützt durch die am Versuchsende bei Sekretingabe vermehrt abgesaugten Peptonvolumina aus dem Magen. Der von zwei bzw. drei Probanden unter Placebogabe beobachtete gesteigerte Harndrang und Durchfall nach Beendigung der Sekretintests wurde prozentual höher als bei anderen Untersuchungsserien mit derselben Technik festgestellt (78, 93, 114). Als eine mögliche Erklärung hierfür könnte man den Verlust von hypertoner Peptonlösung via Pylorus in den Darm annehmen. Diese These wird auch unterstützt durch eine Beobachtung von Pounder et al. (92), die bei der Anwendung der Methode der intragastralen Titration von Fordtran und Walsh (28) eine höhere Quote von Durchfall feststellten. Hierbei muß aber angefügt werden, daß diese Autoren die am Versuchsende verbleibende Peptonmenge nicht aus dem Magen abgesaugt hatten. Chey et al. (16) haben 1969 eine dosisabhängige Hemmung der Antrummotorik nach Gabe von natürlichem Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) und synthetischem Sekretin (Squibb Institut, New Brunswick, New Jersey) beschrieben. Diese Annahme wird durch Untersuchungen von Cameron et al. (15) und Vagne und Andre (110) mit natürlichem Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) unterstützt. Nach Untersuchungen von Baldwin und Thomas an Hunden (1) und Chey et al. (19) am Menschen, wird auch die Motilität des Dünndarms durch natürliches Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) herabgesetzt.

Die bei allen Probanden beobachtete signifikante Erhöhung des Serumnatriums ohne Veränderung der Serumkaliumkonzentrationen (Abb. 11 und 12) können in diesem Zusammenhang durch den Flüssigkeitsverlust infolge von Diuresesteigerung und Durchfall im Sinne einer hypertonen Dehydratation erklärt werden. Diese Interpretation wird unterstützt durch die bei allen Sekretindosierungen nachweisbaren signifikanten Anstiege der Serumproteinkonzentrationen (Abb. 16). Die Hämatokritwerte wurden nicht gemessen. In einer Folgestudie mit 0,5 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins per Infusionem (78) bestätigten sich die Natriumanstiege und vermehrten Durchfälle nicht, während die diuretische Sekretinwirkung wieder auftrat. Bei unseren Untersuchungen kam es zu keiner signifikanten Beeinflussung der Kreislaufgrößen Blutdruck und Herzfrequenz (Abb. 9 und 10). In früheren Untersuchungen wurde von Ross et al. (98) nach Injektion von 1 bis 10 KE/kg KG natürlichen Sekretins (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) an der Katze ein länger dauernder Blutdruckanstieg und eine Zunahme des Herzminutenvolumens beobachtet. Auch Goodhead et al. (31) konnten nach Gabe von Boots-Sekretin (Nottingham, Großbritannien) beim Hund eine Zunahme des Herzminutenvolumens nachweisen.

Die Anstiege von Serumlipase (Abb. 13) und Serumtrypsin (Abb. 14) in zum Teil hoch pathologische Bereiche können zur Zeit noch nicht genau erklärt werden. Nach Untersuchungen von Heinrich et al. (43) scheint beim Menschen ein enteropankreatischer Kreislauf zu existieren, der die Anstiege von pankreatischen Enzymen im Serum verständlich macht. Hierbei wurde Jod-125-markiertes humanes Trypsin ins Duodenum eingebracht und nach 15 bis 30 Minuten 4 - 6 % der markierten Substanz im Blutplasmavolumen gefunden. In aus dem Pankreasgang aspiriertem Pankreassaft wurde nach 20 Minuten etwa 1 % der verabfolgten Trypsin-Jod-125-Dosis gemessen. Eine weitere Studie weist auf einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der sekretinstimulierten Serumlipase- und Tryp-

sinkonzentration hin (85).

Über den Mechanismus der Magensäurehemmung durch Sekretin ist bisher nichts bekannt. Als eine der möglichen Erklärungen bietet sich die Supprimierung des postprandialen Serumgastrins an, zum anderen ist eine Neutralisation der Magensäure durch den Reflux von alkalischem Duodenalsaft zu diskutieren. Hierfür spricht, daß im Vergleich zu Placebo bei Sekretingabe steigende Volumina nach Versuchsende aus dem Magen abgesaugt werden konnten (Tabelle 17); auch mußten während der Versuchsdauer mit steigender Sekretindosierung weniger Peptonvolumina zugegeben werden (Tabelle 16). Hierbei ließ sich bei 2 und 3 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins intravenös gegenüber Placebo sogar eine statistische Signifikanz der abgesaugten Volumina erheben ($p < 0,01$).

Die Frage nach der klinischen Anwendung von Sekretin zur Prophylaxe von Stressblutungen wurde von Becker et al. (6) in einer prospektiven Studie geprüft. Hierbei wurden 67 Intensivpatienten mit natürlichem Sekretin (GIH, Karolinska Institut, Stockholm) in einer Dosierung zwischen 0,2 und 0,3 KE/kg KG/h i.v. behandelt. Bei 64 der Patienten stand die Blutung innerhalb von 12 Stunden. Nach Beendigung der Sekretininfusion kam es bei 18 Patienten zu einem Rezidiv, das durch erneute Sekretininfusion in allen Fällen beherrschbar war. Eine weitere Studie von Becker et al. (5), in der 14 Intensivpatienten mit synthetischem Sekretin (HOE 069, Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main) in einer Dosierung von 0,5 KE/kg KG/h per Infusionem behandelt wurden, führte bei 13 Patienten zu einem Sistieren der Blutung. Außer der in einigen Fällen aufgetretenen Azidose wurden bei keinem der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen festgestellt, wobei gesagt werden muß, daß bei den schweren Grunderkrankungen die vorher geschilderten Nebenwirkungen kaum diagnostizierbar waren. Das positive Ergebnis dieser Studie muß dahingehend kritisch beurteilt werden, da es sich um eine unkontrollierte Studie handelt. Eine weitere Klärung dieser Problema-

tik dürfte eine zur Zeit in der BRD laufende multizentrische Studie über die Prophylaxe der Stressblutung durch synthetisches Sekretin in einer Dosierung von 0,5 KE/kg KG/h per Infusionem gegenüber Placebo erbringen.

Es bleibt auch weiterhin die Frage nach der Wertigkeit der Antazida in der Prophylaxe der oberen gastrointestinalen Blutung (45). In einer kontrollierten und randomisierten Studie (42) an 100 kritisch kranken Patienten wurde versucht, der Lösung dieser Frage näher zu kommen. Hierbei erhielten 51 Patienten über eine Magensonde stündlich 123 mval (30 ml) eines Antazidums, bei den 49 Patienten der Kontrollgruppe wurde der Mageninhalt intermittierend abgesaugt, jedoch kein Placebo verabreicht. Bei 2 Patienten der Antazidagruppe, dagegen bei 12 der Placebogruppe wurde in aufeinanderfolgenden Magenaspiraten Blut nachgewiesen oder ein positiver Guajac-Test geführt. Beides wurde als obere gastrointestinale Blutung gewertet; dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Eine kritische Prüfung dieser Anlage zeigt, daß im Patientenkollektiv eine ungleichmäßige Verteilung der Risikofaktoren vorliegt. Deshalb muß man das Ergebnis mit Vorsicht interpretieren.

Die prophylaktische Wirkung des H_2 -Rezeptorantagonisten Cimetidin wurde in einer randomisierten Studie (94) gegen Antazida geprüft. Hierbei erhielten 37 Patienten stündlich 123 mval (30 ml) eines Antazidums, 38 Vergleichspersonen 300 mg Cimetidin intravenös alle 4 bis 6 Stunden. In der Antazidagruppe kam es zu keiner Blutung, wohingegen bei 7 der mit Cimetidin behandelten Patienten eine Blutung auftrat; der Unterschied war statistisch signifikant. Die Autoren schlossen aus dieser Untersuchung, daß Cimetidin zur Prophylaxe der Stressblutung signifikant weniger wirksam ist als Antazida. Als Kritik muß angeführt werden, daß zur Verifizierung des Therapieerfolgs keine endoskopischen Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden. Die Wirksamkeit der Antazida bei bereits eingetretener Blutung aus akuten oder chronischen Läsionen ist bisher nicht belegt worden

(45). Eine weitere interessante Frage ergibt sich im Wirkungsvergleich zwischen Cimetidin und synthetischem Sekretin bei der oberen gastrointestinalen Blutung. Wagner und Rothmund (112) behandelten 20 Patienten mit frischen, nicht arteriell blutenden Ulcera oder hämorrhagischen Erosionen in Magen oder Duodenum nach einem Randomisationsschema über 48 Stunden entweder mit 0,5 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins oder 1 mg/kg KG/h Cimetidin. Am Ende der Beobachtungszeit stand die Blutung in der Cimetidingruppe bei 3 und in der SekretinGruppe bei 9 von 10 Patienten. Der Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) zugunsten von synthetischem Sekretin. Auch in dieser klinischen Studie wird über die von uns beobachteten Nebenwirkungen des Sekretins nichts ausgesagt.

Die anticholinergisch wirksame Substanz Pirenzepin wurde von Mattes et al. (75) auf seine stressulkusprophylaktische Wirkung an 22 Patienten untersucht, die wegen Polytrauma oder septischer Komplikationen betreut wurden. Unter Doppelblindbedingungen wurde 14 Tage lang mit 3 mal 10 mg/die Pirenzepin bzw. Placebo behandelt. In der Placebogruppe wiesen alle Patienten endoskopisch nachgewiesene Stressläsionen auf, wohingegen es in der PirenzepinGruppe nur bei 7 von 11 Patienten zu Läsionen kam (statistisch signifikant, $p < 0,05$). Bei 7 der mit Placebo behandelten Patienten kam es zu einer manifesten Blutung, während im Pirenzepinkollektiv keine Blutung auftrat. Auf Grund dieser Studie scheint Pirenzepin zur Verminderung von gastrointestinalen Stressläsionen und zur Verhinderung von Stressblutungen geeignet zu sein. Es müssen jedoch weitere Studien durchgeführt werden, um über die stressprophylaktische Wirksamkeit von Pirenzepin weitere Aussagen machen zu können.

Während die bisher genannten Substanzen in der Therapie der oberen gastrointestinalen Blutung mit Zurückhaltung beurteilt werden müssen, stellt das Polypeptid Somatostatin möglicherweise ein wirksames Mittel zur konservativen Therapie der Stressblutung dar. Die stressulkusprophylaktische Wirkung von Somatostatin wurde in Tierversuchen bereits nachgewie-

sen (104, 118). Kayassch und Mitarbeiter (55) führten die erste randomisierte und kontrollierte Vergleichsstudie zwischen Somatostatin und Cimetidin bei Patienten mit schwerer Blutung durch. Je 10 Patienten wurden mit 250 $\mu\text{g/h}$ Somatostatin per Infusionem oder 200 mg Cimetidin intravenös alle 4 Stunden über einen Zeitraum von 48 bis 120 Stunden behandelt. Hierbei wurde durch strenge Auswahlkriterien (persistierende oder in kurzer Zeit rezidivierende, endoskopisch gesicherte, gegenüber konservativer Therapie resistente Blutung) darauf geachtet, spontan sistierende Blutungen von der Studie auszuschließen. Es kam unter Somatostatingabe in 8 Fällen zum Blutungsstillstand, wohingegen Cimetidin nur bei einem Patienten die Blutung stoppte. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß Somatostatin in der Lage ist, die akute gastrointestinale Blutung zu stillen. Man muß abwarten, welche Ergebnisse weitere kontrollierte Studien mit Somatostatin an grösseren Patientenkollektiven zeigen. Die Wirkung von Cimetidin bei der Blutung muß auch auf Grund dieser Studie, wie schon vorher diskutiert, in Frage gestellt werden (70).

In unseren Labors wurde eine Sekretionsstudie (78) durchgeführt, wobei 0,5 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins (HOE 069, Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main) gegen 3,5 $\mu\text{g/kg KG/h}$ Somatostatin an 10 gesunden Probanden in Bezug auf die Magensäurehemmung untersucht wurden. Hierbei zeigte sich, daß synthetisches Sekretin in der genannten Dosierung die Magensäuresekretion weniger stark supprimiert als Somatostatin. Insgesamt wurden in dieser Studie im Vergleich zu den hier dargestellten Untersuchungen weniger Nebenwirkungen des Sekretins beobachtet, wohingegen die diuresesteigernde Wirkung reproduzierbar war. Die stärker säuresupprimierende Wirkung und die im Vergleich zu Sekretin geringeren Nebenwirkungen von Somatostatin (78) lassen die Anwendung von Somatostatin bei nicht spritzenden, erosiven und ulcerösen Schleimhautblutungen im oberen Gastrointestinaltrakt sinnvoll erscheinen. Ein weiterer Vorteil, der in dieser Indikation für eine Pharmakotherapie mit Somatostatin spricht, liegt in der Verminderung der Splanchnikusdurchblutung durch diese Substanz

(56). Allerdings wird erst nach Vorliegen kontrollierter Vergleichsstudien zwischen Somatostatin und synthetischem Sekretin bei der oberen gastrointestinalen Blutung die Frage beantwortet werden können, welches der beiden gastrointestinalen Hormone bei der Blutung eingesetzt werden sollte. Dabei muß die klinische Relevanz der von uns festgestellten Nebenwirkungen überprüft werden. Die schon in geringer Dosierung von synthetischem Sekretin (HOE 069) auftretenden subjektiven und objektiven Nebenwirkungen, wie Diuresesteigerung, Diarrhöen, Natriumanstiege und Anstiege der Enzyme Lipase und Trypsin im Serum in zum Teil hoch pathologische Bereiche, lassen daran zweifeln, ob synthetisches Sekretin zur Prophylaxe oder Therapie der oberen gastrointestinalen Blutung am kritisch kranken Patienten eingesetzt werden kann.

6.0.0.0. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die an 10 gesunden Probanden randomisiert durchgeführten Untersuchungen mit synthetischem Sekretin erbrachten bereits bei subcutaner Injektion von 10 KE/kg KG eine mittlere Hemmung der über 3 Stunden gemessenen peptonstimulierten Magensäuresekretion von 38 %. Die Infusion von 0,5 bzw. 1 KE/kg KG/h synthetischen Sekretins führte zu einer Säuresuppression von 55 % bzw. 67 %. In den Dosierungen von 2 und 3 KE/kg KG/h intravenös kam es mit 75 % bzw. 85 % zu einer annähernd maximalen Hemmung der peptonstimulierten Magensäuresekretion. Die supprimierende Wirkung aller getesteten Sekretindosierungen war gegenüber Placebo signifikant unterschiedlich und zeigte nach intravenöser Infusion eine eindeutige Dosiswirkungsbeziehung.
2. Die Gabe von synthetischem Sekretin führte in den genannten Dosierungen zu einer Verminderung der synchron gemessenen Serumgastrinkonzentration auf im Mittel 30 % bis 50 %. Der statistische Vergleich erbrachte bei allen intravenösen Dosierungen signifikante Unterschiede gegenüber Placebo, jedoch keine Dosiswirkungsbeziehung.
3. Als Nebenwirkungen wurden zum Teil erhebliche dosiskorrelierte Diuresesteigerungen sowie wässrige Diarrhöen beobachtet und signifikante Anstiege der Serumnatrium- und Serumweißkonzentrationen gemessen. Zusätzlich kam es zu pathologischen Anstiegen der Lipase- und Trypsinkonzentrationen im Serum.
4. Die Betrachtung der säuresupprimierenden Wirkung und der in unseren Sekretionsstudien aufgetretenen Nebenwirkungen von synthetischem Sekretin zeigt schon in der niedrigsten intravenösen Dosierung eine ungünstige Relation. Die teils erheblichen Wasserverluste über Niere und Darm mit Verschiebungen der Serumnatrium- und Eiweißkonzentration im Sinne einer beginnenden hypertonen Dehydratation lassen eine mehrtägige Anwendung von synthetischem Sekretin zur

Prophylaxe und Therapie der oberen gastrointestinalen
Blutung beim schwerkranken Patienten fraglich erschei-
nen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Baldwin, M.V., Thomas, J.E.: Intraluminal pressure changes in the dog's small intestine induced by intravenous secretin. Fed. Proc. 30, 609 (abstr. 2310) (1971)
- 2 Barbezat, G.O., Isenberg, J.I., Grossman, M.I.: Diuretic action of secretin in dog. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 139, 211 - 215 (1972)
- 3 Baron, D.N., Newman, F., Warrick, A.: The effects of secretin on urinary volume and electrolytes in normal subjects and patients with chronic pancreatic disease. Experimentia 14, 30 - 32 (1958)
- 4 Becker, H.D.: Methodischer Fortschritt in der Funktionsdiagnostik des Magens: Magensekretionsanalyse, intragastrale Titration, endokrine Provokationstests. Z. Gastroenterologie, 16, 118 - 125 (1978)
- 5 Becker, H.D.: Behandlung blutender Schleimhauterosionen des Magens mit Sekretin. Z. Gastroenterologie 18, 334 - 336 (1980)
- 6 Becker, H.D.: Sekretin bei der Behandlung der akuten Magenblutung. S. 321 - 325. In: Cimetidin. Creutzfeldt, W., Arnold, R. (Hrsg.). Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford (1978)
- 7 Bedi, B.S., Debas, H.T., Wasunna, A.E.O., Buxton, B.F., Gillespie, I.E.: Secretin and cholecystokinin / pancreozymin in combination in the inhibition of gastric acid secretion. Gut 12, 968 - 972 (1971)
- 8 Bitar, K.N., Zfass, A.M., Makhoul, G.M.: Binding of secretin to plastic surfaces. Gastroenterology 75, 1080 - 1082 (1978)
- 9 Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Gavellin, C.R., Parson, M.E.: Definition and antagonism of histamine-H₂-rezeptors. Nature 236, 385 - 390 (1972)
- 10 Blackwood, W.S., Maudgal, D.P., Pickard, R.G., Lawrence, D., Northfield, T.C.: Cimetidine in duodenal ulcer. Lancet 2, 174 - 176 (1976)
- 11 Bodanszky, M., Ondetti, M.A., Levine, S.D., Narayanan, V.L., von Saltza, M., Sheehan, J.T., Williams, N.J., Sabo, E.F.: Synthesis of a heptacosapeptide amide with the hormonal activity of secretin. Chem. Industrie 42, 1757 - 1758 (1966)

- 12 Bodemar, G., Walan, A.: Cimetidine in the treatment of active duodenal and prepyloric ulcers. *Lancet* 2, 161 - 164 (1976)
- 13 Brimblecombe, R.W., Duncan, W.A.M., Durant, G.J., Emmett, J.C., Ganellin, C.R., Parsons, M.E.: Cimetidine - a non - thiourea H_2 -receptor antagonist. *J. Int. Med. Res.* 3, 86² - 92 (1975)
- 14 Brooks, A.M., Grossman, M.I.: Effect of secretin and cholecystokinin on pentagastrin stimulated gastric secretion in man. *Gastroenterology* 59, 114 - 119 (1970)
- 15 Cameron, A.J., Phillips, S.F., Summerskill, W.H. J.: Comparison of effects of gastrin, cholecystokinin-pancreozymin, secretin and glucagon on human stomach muscle in vitro. *Gastroenterology* 59, 539 - 545 (1970)
- 16 Chey, W.Y., Kosay, S., Hendricks, J., Braverman, S., Lorber, S.H.: Effects of secretin on motor activity of stomach and Heidenhain pouch in dogs. *Amer. J. Physiol.* 217, 848 - 852 (1969)
- 17 Chey, W.Y., Hendricks, J., Lorber, S.H.: Inactivation of secretin by the liver. *Clin. Res.* 19, 389 (abstr.) (1971)
- 18 Chey, W.Y., Hitanant, S., Hendricks, J., Lorber, S.H.: Effect of secretin and cholecystokinin on gastric emptying and gastric secretion in man. *Gastroenterology* 58, 820 - 827 (1970)
- 19 Chey, W.Y., Lorber, S.H., Kusakcioglu, O., Hendricks, J.: Effect of secretin and pankreozym-in-cholecystokinin on motor function of stomach and duodenum. *Fed. Proc.* 26, 383 (abstr. 710) (1967)
- 20 Cohen, M.M.: Mucosal cytoprotection by Prostaglandin E_2 . *Lancet* 2, 1253 - 1254 (1978)
- 21 Curtis, P.J., Rayford, P.L., Thompson, J.C.: Renal extraction of circulating secretin in dogs. *Physiologist* 18, 181 (abstr.) (1975)
- 22 Dalton, M.D., Eisenstein, A.M., Walsh, J.H., Fordtran, J.S.: Effect of secretin on gastric function in normal subjects and patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 71, 24 - 29 (1976)

- 23 Demlin, L., Domschke, W., Domschke, S., Belohlavek, D., Baenkler, H.W., Fröhmmorgen, P., Lingenberg, L., Wunsch, E., Jaeger, E.: Treatment of duodenal ulcer with a longacting synthetic secretin: A pilot trial. *Acta Hepato Gastroenterol.* 22, 310 - 313 (1975)
- 24 Elias, E., Redshaw, M., Wood, T.: Diagnostic importance of changes in circulating concentrations of immunoreactive trypsin. *Lancet* 2, 66 - 68 (1977)
- 25 Erhardt, F., Marschner, I., Pickard, R.C., Scriba, P.C.: Verbesserung der Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyreotropin-Bestimmung. *Z. Klin. Chem. Klin Biochem.* 11, 381 - 387 (1973)
- 26 Fordtran, J.S., Morawski, S.G., Richardson, Ch.T.: In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids. *N. Engl. J. Med.* 288, 924 - 928 (1973)
- 27 Fordtran, J.S.: Reduction of activity by diet, antacids, and anticholinergic agents. S. 718 - 742. In: *Gastrointestinal disease*. Sleisenger, M.H., Fordtran, J.S. (Hrsg.). W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto (1973)
- 28 Fordtran, J.S., Walsh, J.H.: Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. *J. Clin. Invest.* 52, 645 - 657 (1973)
- 29 Forell, M.M., Stahlheber, H., Lehnert, P., Londong, W., Teufel, H., Fritz, H., Roder, O.: Physiologie des exokrinen Pankreas. S. 65 - 191. In: *Handbuch der inneren Medizin*. 5. Aufl., Band III, 6. Pankreas. M.M. Forell (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1976)
- 30 Giger, M., Gonvers, J.J., Weber, K.B., Sonnenberg, A., Birchler, R., Mattle, W., Hofstetter, J.R., Blum, A.L.: Pirenzepin-Behandlung des Ulcus duodeni: Vergleich mit Cimetidin und Placebo. S. 216 - 220. In: *Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin*. A.L. Blum, R. Hammer (Hrsg.). Demeter Verlag, Gräfelfing (1979)
- 31 Goodhead, B., Himel, H.S., Zambilowicz, J.: Relationship between pancreatic secretion and pancreatic flow. *Gut* 11, 62 - 68 (1970)

- 32 Grassmann, R., Baumgartner, R., Leuthold, E., Seiler, P., Stocker, H.: Behandlung des Ulcus duodeni und des Ulcus ventriculi mit Pirenzepin. Erfahrungen im Doppelblindversuch in der ambulanten Fachpraxis. Vorläufige Ergebnisse. S. 203 - 207. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, A.L. Blum, R. Hammer (Hrsg.). Demeter Verlag, Gräfelfing (1979)
- 33 Gray, G.R., MC. Kenzie, I., Smith, I.S., Crean, G.P., Gillespie, G.: Oral cimetidine in severe duodenal ulceration. Lancet 1, 4 - 7 (1977)
- 34 Greenwood, F.C.: Peptide hormones. S. 1 - 7. In: Radioimmunoassay. Westermann, J.G. (Hrsg.). Hospital Medicine Publications Ltd., London (1971)
- 35 Gross, R., Schölmerich, P.: Lehrbuch der inneren Medizin. S. 1165. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1977)
- 36 Gross, R., Schölmerich, P.: Lehrbuch der inneren Medizin. S. 1168. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1977)
- 37 Güller, R.: Pufferkapazität und Kosten der flüssigen Antazida. Schweiz. Med. Wschr. 107, 807 - 810 (1977)
- 38 Hagenmüller, F., Classen, M., Fritsch, W.P., Hausamen, T.U., Safrany, L., Seifert, E., Stadelmann, O.: Depotsekretin beschleunigt die Heilung des Ulcus duodeni nicht. Z. Gastroenterologie 17, 665 - 666 (1979)
- 39 Halter, F.: Cimetidin versus Antazida. Schweiz. Med. Wschr. 109, 497 - 502 (1979)
- 40 Hammer, R., Willim, K.D.: Bindungsstudien mit Pirenzepin am muskarinischen Rezeptor. S. 49 - 52. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin. A.L. Blum, R. Hammer (Hrsg.). Demeter Verlag, Gräfelfing (1979)
- 41 Hansky, J., Soveny, C., Korman, M.G.: Effect of secretin on serum gastrin as measured by immunoassay. Gastroenterology 61, 62 - 68 (1971)
- 42 Hastings, P.R., Skillman, J.J., Bushnell, L.S., Silen, W.: Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding. N. Engl. J. Med. 298, 1041 - 1045 (1978)

- 43 Heinrich, H.C., Gabbe, E.E., Brüggemann, J.,
Icagic, F.: Enteropancreatic circulation of
trypsin in man. *Klin. Wschr.* 57, 1295 - 1297
(1979)
- 44 Hentschel, E.: Histamin-H₂-Receptor-Antagonis-
mus. S. 112 - 136. In: *Ulcus-Therapie*. A.L. Blum,
J.R. Siewert (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin,
Heidelberg, New York (1978)
- 45 Holtermüller, K.-H.: Kompliziertes Ulkus; Pro-
phylaxe und Therapie oberer gastrointestinaler
Blutungen: Indikationen zur Antanzidatherapie.
Z. Gastroenterologie 18, 297 - 301 (1980)
- 46 Holtermüller, K.-H.: Renaissance der Antazida?
Deutsches Ärzteblatt 47, 3117 - 3123 (1979)
- 47 Hoppe, B., Fritsch, W.P., Scholten, Th., Rick,
W., Strohmeier, G.: Vergleich der stimulierenden
Wirkung von natürlichem und synthetischem Sekre-
tin auf die exokrine Sekretion des Pankreas. *Z.
Gastroenterologie* 18, 625 - 632 (1980)
- 48 Hubel, K.A.: Secretin: A long progress note.
Gastroenterology 62, 318 - 341 (1972)
- 49 Hunter, W.M., Greenwood, F.C.: Preparation of
iodine-131 labelled human growth hormone of high
specific activity. *Nature* 194, 495 - 496 (1962)
- 50 Jennewein, H.M.: Pharmakologische Unterschiede
zwischen Pirenzepin und Atropin. S. 41 - 48. In:
Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
A.L. Blum, R. Hammer (Hrsg.). Demeter Verlag,
Gräfelfing (1979)
- 51 Johansson, C., Kollberg, B., Nordemar, R., Berg-
strom, S.: Mucosal protection by Prostaglandin
E₂. *Lancet* 1, 317 (1979)
- 52 Johnson, L.R., Grossman, M.I.: Intestinal hormones
as inhibitors of gastric secretion. *Gastroentero-
logy* 60, 120 - 144 (1971)
- 53 Johnson, L.R., Grossman, M.I.: Characteristics of
inhibition of gastric secretion by secretin. *J.
Physiology* 6, 1401 - 1404 (1969)
- 54 Jones, R.S., Geist, R.E., Hall, A.D.: The chole-
retic effects of glucagon and secretin in the dog.
Gastroenterology 60, 64 - 68 (1971)

- 55 Kayasseh, L., Gyr, K., Keller, U., Stalder, G.A., Wall, M.: Somatostatin an Cimetidine in peptic ulcer haemorrhage. A randomised controlled trial. *Lancet* 1, 844 - 846 (1980)
- 56 Keller, U., Sonnenberg, G.E., Kayasseh, L., Perruchoud, A.: Dosisabhängigkeit der Wirkung von Somatostatin auf die splanchnische Durchblutung beim Menschen. *Schweiz. Med. Wschr.* 109, 595 - 596 (1979)
- 57 Klewar, G.: Methodik und Anwendung der radioimmunologischen Gastrinbestimmung. Inauguraldissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München (1978)
- 58 Kolts, B.E., Mc. Guigan, J.E.: Radioimmunoassay of secretin: Serum concentrations and half-life in man. *Gastroenterology* 66, 849 (abstr. 195) (1974)
- 59 Konturek, S.J., Biernat, J., Olesky, J.: Serum gastrin and gastric acid responses to meals at various pH levels in man. *Gut* 15, 526 - 530 (1974)
- 60 Kunert, H., Ottenjann, R.: Effekt eines Mg-Al-hydroxidhaltigen Antazidums auf die Heilungsdauer von *Ulcera duodeni* - randomisierte Doppelblindstudie. *Z. Gastroenterologie* 27, 630 - 631 (1979)
- 61 Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. S. 51 - 53, Thieme Verlag, Stuttgart (1976)
- 62 Lankisch, P.G., Hoppe, B., Fritsch, W.P., Rick, W., Creutzfeldt, W.: Wirkungsvergleich eines neuen synthetischen Sekretins (HOE 069) und des natürlichen Sekretins auf die exokrine Pankreasfunktion des Menschen. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 85, 581 - 585 (1979)
- 63 Lehnert, P., Stahlheber, H., Roder, O., Zoelch, M., Forell, M.M.: Bestimmung der biologischen Aktivität von synthetischem Secretin. *Klin. Wschr.* 51, 44 - 46 (1973)
- 64 Lehnert, P., Stahlheber, H., Forell, M.M., Füllner, R., Frühauf, St.: Zur Inaktivierung von Sekretin und Cholezystokinin durch die Niere. *Z. Gastroenterologie* 12, 269 - 272 (1974)
- 65 Lehnert, P., Stahlheber, H., Forell, M.M., Dost, F. H., Fritz, H., Hutzler, M., Werle, E.: Bestimmung der Halbwertszeit von Sekretin. *Klin. Wschr.* 47, 1200 - 1204 (1969)

- 66 Lehnert, P., Stahlheber, H., Forell, M.M., Fritz, H., Werle, E.: Kinetics of exocrine pancreatic secretion. *Digestion* 6, 9 - 22 (1972)
- 67 Londong, W., Londong, V., Prechtel, R., Eversmann, T.: Vergleichende Untersuchungen der Pirenzepin- und Cimetidinwirkung auf Pepton-stimulierte Säuresekretion und Serumgastrin des Menschen. S. 75 - 85., In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin. A.L. Blum, R. Hammer (Hrsg.). Demeter Verlag, Gräfelfing (1979)
- 68 Londong, W., Londong, V., Prechtel, R., Schwanner, A.: Untersuchungen zur Effektivität von Cimetidin, Pirenzepin und synthetischem Sekretin auf die stimulierte Magensäuresekretion. *Z. Gastroenterologie* 18, 306 - 313 (1980)
- 69 Londong, W., Klewar, G., Londong, V., Forell, M.M.: Automatisierbare Methode der radioimmunologischen Gastrinbestimmung. 2. Kongreß der Ges. f. Gastroenterologie i. Bayern, Erlangen (1974)
- 70 Londong, W., Sommerlatte, Th.: Möglichkeiten einer medikamentösen Prophylaxe und Therapie gastrointestinaler Stressläsionen. S. 17 - 31. In: Stressläsionen im Magen-Darm-Trakt. Band 23. E. Götz (Hrsg.). Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1981)
- 71 Lorenz, W., Fischer, M., Rohde, H., Treidl, H., Reimann, H.J., Ohmann, Ch.: Histamine and stress ulcer: New components in organizing a sequential trial on cimetidine prophylaxis in seriously ill patients and definition of a special group at risk (severe polytrauma). *Klin. Wschr.* 58, 653 - 665 (1980)
- 72 Mantel, N., Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J. National Cancer Institute* 22, 719 - 748 (1959)
- 73 Mantel, N.: Chi-square tests with one degree of freedom; extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *Am. Statist. Ass. J.* 58, 690 - 700 (1963)
- 74 Marschner, I., Erhardt, F., Scriba, P.C.: Calculation of the radioimmunoassay standard curve by "spline-function". S. 111 - 122, In: Radioimmunoassay and related procedures in medicine. International Atomic Energy Agency, Wien (1974)

- 75 Mattes, P., Peros, G., Belohlavek, D., Malfertheiner, P., Herfarth, Ch.: Streßulcus-Propylaxe mit Pirenzepin - eine kontrollierte Studie. Z. Gastroenterologie 18, 325 - 327 (1980)
- 76 Mattes, P., Belohlavek, D., Peros, G., Kilian, H.G., Herfarth, Ch.: Kontrollierte, prospektive Studie über die Wirkung von Pirenzepin beim Streß-Ulkus. S. 239 - 242. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin. A.L. Blum, R. Hammer (Hrsg.). Demeter Verlag, Gräfelfing (1979)
- 77 Mac Dougall, B.R.D., Bailey, R.J., Williams, R.: H₂-receptor-antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure. Lancet I, 617 - 619 (1977)
- 78 Mühlbauer, R.: Inauguraldissertation. Ludwig-Maximilians-Universität, München (in Vorbereitung)
- 79 Müller, P., Kather, H., Simon, G.: Der zytoprotektive Effekt der Prostaglandine. Dtsch. Med. Wschr. 104, 1853 - 1855 (1979)
- 80 Müller, P., Simon, B.: Gastrointestinale Effekte des Prostacyclins (PG I 2). Dtsch. Med. Wschr. 104, 1361 - 1362 (1979)
- 81 Mutt, V., Jorpes, J.E.: Secretin: Isolation and determination of structure. (abstr.). Proc.I.U. P.A.C. Fourth International Symposium on the Chemistry of Natural Products. Stockholm (1966)
- 82 Nasca, Salvador, Mignon, M., Gramatica, L., Accary, J.P., Bonfils, S.: Secretin effect on gastrin, gastric secretion in dogs with chronic antral stimulation. J. Physiol. 6, 1775 - 1781 (1975)
- 83 Ondetti, M.A., Narayanan, V.L., von Saltza, M., Sheehan, J.T., Sabo, E.F., Bodanszky, M.: The synthesis of secretin. III. The fragment condensation approach, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4711 - 4716 (1968)
- 84 Oselladore, D.: Doppelblindstudie mit Pirenzepin beim Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi. S. 185 - 191. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin. A.L. Blum, R. Hammer (Hrsg.). Demeter Verlag, Gräfelfing (1979)
- 85 Otte, M., Erhardt, F., Londong, W., Forell, M.M.: Immunoreactive trypsin-correlation studies to serum lipase and to trypsin in duodenal juice. Dan Med. Bull. 26, Suppl. 1, 28 (abstr. 109) (1979)

- 86 Otte, M., Stahlheber, H., Zoelch, M., Forell, M.M.: Pankreassekretion des Menschen nach Stimulation mit Cholecystokinin/Pankreozymin, Secretin und Galle. Methodik und Normalwerte. *Klin. Wschr.* 51, 915 - 920 (1973)
- 87 Owen, S.E., Ivy, A.C.: The diuretic action of secretin preparations. *Amer. J. Physiol.* 97, 276 - 281 (1931)
- 88 Petersen, H., Berstad, A.: Effect of secretin on histamine- and pentagastrin stimulated secretion of acid in man. *Scand. J. Gastroent.* 5, 529 - 532 (1970)
- 89 Peterson, W.L., Sturdevant, R.A.L., Frankl, H.D., Richardson, Ch. T., Isenberg, J.I., Elashoff, J.D., Sones, J.Q., Gross, R.A., Mc. Callum, R.W., Fordtran, J.S.: Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *N. Engl. J. Med.* 297, 341 - 345 (1977)
- 90 Pounder, R.E., Williams, J.G., Milton-Thompson, G. J., Misiewicz, J.J.: 24-hour control of intragastric acidity by cimetidine in duodenal-ulcer patients. *Lancet* 2, 1069 - 1072 (1975)
- 91 Pounder, R.E., Williams, J.G., Milton-Thompson, G. J., Misiewicz, J.J.: Effect of cimetidine on 24-hour intragastric acidity in normal subjects. *Gut* 17, 133 - 138 (1976)
- 92 Pounder, R.E.: Diskussionsbemerkung. Drug symposium on Ranitidine. Hamburg (1980)
- 93 Prechtel, R.: Inauguraldissertation. Ludwig-Maximilians-Universität, München. (in Vorbereitung)
- 94 Priebe, H.J., Skillman, J.J., Bushnell, L.S., Long, P.C., Silen, W.: Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 180, 426 - 430 (1980)
- 95 Rehfeld, J.F., Stadil, F., Vikelsoe, J.: Immuno-reactive gastrin components in human serum. *Gut* 15, 102 - 111 (1974)
- 96 Rick, W.: *Klinische Chemie und Mikroskopie*. S. 208 - 209. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1977)
- 97 Rick, W.: *Klinische Chemie und Mikroskopie*. S. 251 - 253. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1977)

- 98 Ross, G.: Cardiovascular effects of secretin. Amer. J. Physiol. 218, 1166 - 1170 (1970)
- 99 Sachs, L.: Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen. S. 269 - 281. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1973)
- 100 Sachs, L.: Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen. S. 244 - 246. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1973)
- 101 Sachs, L.: Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen. S. 288 - 290. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1973)
- 102 Schleyerbach, R., Classen, M., Caldwell, L.J., Demling, L.: A long-acting secretin preparation: The effect of pancreatic secretion in dogs and on pentagastrin induced peptic ulcers in cats. Acta Hepato-Gastroenterol. 20, 428 - 434 (1973)
- 103 Scholten, Th., Huck, L., Fritsch, W.P., Hausamen, T.U., Lingenberg, G.: Depotsekretin zur Behandlung des Duodenalulcus: Ergebnis einer kontrollierten Doppelblindstudie (Abstr. 84). In: Ergebnisse der Gastroenterologie, Creutzfeldt, W., Classen, M. (Hrsg.), Demeter Verlag, Gräfenl-
fing (1978)
- 104 Schwillie, P.O., Putz, F., Thun, R., Schellerer, W., Draxler, G., Lang, G.: Anti-stress ulcer and anti-secretory effect of somatostatin in rats: failure to suppress serum gastrin. Acta Hepato-Gastroenterol. 24, 259 - 265 (1977)
- 105 Skillman, J.J., Silen, W., Harper, H.A.: Role of the liver in secretin inactivation. Amer. J. Physiol. 202, 347 - 348 (1962)
- 106 Sommer, H., Kasper, H., Herzberger, U.: Fortlaufende intragastrale pH-Messungen nach Gabe von Antazida. Med. Klin. 68, 1500 - 1503 (1973)
- 107 Stadil, F., Rehfeld, J.F., Christensen, K.C., Christiansen, J., Dano, P., Stage, J.G.: Inhibition of gastrin release and gastric secretion of acid. Scand. J. Gastroent. 11, 25 - 35 (1976)
- 108 Stening, G.F., Johnson, L.R., Grossman, M.I.: Effect of secretin on acid and pepsin secretion in cat and dog. Gastroenterology 56, 468 - 475 (1969)

- 109 Stening, G.F., Grossman, M.I.: Hormonal control of Brunner's glands. *Gastroenterology* 56, 1047 - 1052 (1969)
- 110 Vagne, M., Andre, C.: The effect of secretin on gastric emptying in man. *Gastroenterology* 60, 421 - 424 (1971)
- 111 Vagne, M., Stening, G.F., Brooks, F.P., Grossman, M.I.: Synthetic secretin: comparison with natural secretin for potency and spectrum of physiological actions. *Gastroenterology* 55, 260 - 267 (1968)
- 112 Wagner, P.K., Rothmund, M.: Effekt von Cimetidin und Sekretin bei akuten Blutungen aus Magen und Duodenum - Ergebnisse einer prospektiven alternierenden Studie. *Z. Gastroenterologie* 18, 337 - 341 (1980)
- 113 Weber, H.: Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum. *Dtsch. Med. Wschr.* 90, 1170 - 1174 (1965)
- 114 Weizert, P.: Inauguraldissertation. Ludwig-Maximilians-Universität, München (in Vorbereitung)
- 115 Wunsch, E., Jaeger, E., Deffner, M., Scharf, R., Lehnert, P.: Zur Synthese des Sekretins. *Chem. Ber.* 105, 2515 - 2522 (1972)
- 116 Wunsch, E.: Zur Chemie gastrointestinaler Hormone. *Helv. Med. Acta* 37, 307 - 320 (1974)
- 117 Yalow, R.S., Berson, S.A.: Radioimmunoassay of gastrin. *Gastroenterology* 58, 1 - 14 (1970)
- 118 Zierden, E., Hengst, K., Wagner, H., Gerlach, U.: Inhibition of stress ulcer formation with somatostatin in rats. *Res. Exp. Med.* 168, 199 - 201 (1976)
- 119 Zumtobel, V., Teichmann, R.K., Inthorn, D.: Prophylaxe und Therapie gastroduodenaler Stressblutungen mit Cimetidin. *Z. Gastroenterologie* 18, 330 - 333 (1980)

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden teilweise in folgenden Vorträgen und Publikationen veröffentlicht:

1. Londong, W., Londong, V., Schwanner, A.: Gastric effects and side effects of synthetic secretin in man. European Pancreatic Club, 12th Meeting, Copenhagen, Denmark (11 - 13th October 1979)
2. Londong, W., Londong, V., Precht1, R., Schwanner, A.: Klinisch-pharmakologische Studien zur Säuresuppression als Ansatz einer konservativen Therapie gastrointestinaler Blutungen. 11. gemeinsame Tagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft f. Internistische Intensivmedizin, Berlin (18. - 20. Oktober 1979)
3. Londong, W., Londong, V., Precht1, R., Schwanner, A.: Untersuchungen zur Effektivität von Cimetidin, Pirenzepin und synthetischem Sekretin auf die stimulierte Magensäuresekretion. Z. Gastroenterologie 18, 306 - 313 (1980)
4. Londong, W., Londong, V., Hanssen, L.E., Schwanner, A.: Gastric effects and side effects of synthetic secretin in man. Regulatory Peptides 2, 231 - 244 (1981)

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. Londong, dessen unermüdliche und großzügige Hilfestellungen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen, Frä. C. Ruthe und Frä. B. Greiner, die mich während der Arbeiten zu dieser Dissertation unterstützten, danke ich für ihre hilfreiche Mitarbeit.

Herrn Dipl. Math. M. Bauer und Frau H. Beranek von der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München danke ich für die ausführliche Beratung bei der mathematischen Ausarbeitung des Zahlenmaterials und die Durchführung der zahlreichen mathematischen Berechnungen.

Frau I. Wiktorin gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Anfertigung der Zeichnungen und Frau F. Haag für die Herstellung der photographischen Abbildungen.

LEBENS LAUF

Am 21. Januar 1956 wurde ich als Sohn des Kraftfahrers Alfons Schwanner und seiner Ehefrau Franziska, geb. Gendl in Taufkirchen / Vils geboren.

Ich besuchte von 1962 bis 1966 die Volksschule in Taufkirchen / Vils und von 1966 bis 1975 das mathematisch - naturwissenschaftliche Gymnasium in Erding.

Im Wintersemester 1975 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin auf. Im August 1977 legte ich die ärztliche Vorprüfung erfolgreich ab, den ersten und zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung absolvierte ich im August 1978 und August 1980. Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich im April und Mai 1982. Die Approbation wurde mir im Juni 1982 verliehen.

Seit dem 02. Juli 1982 bin ich mit Andrea Schwanner, geb. Gebele, verheiratet.

